

"Einfluss von Hilfsstoffen auf die Arzneistoffpermeation aus Transdermalpflastern auf
Basis nachwachsender Rohstoffe"

Von der Fakultät für Lebenswissenschaften
der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig
zur Erlangung des Grades einer
Doktorin der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)
genehmigte
D i s s e r t a t i o n

von Joana Sigune Fokuhl
aus Borchten

1. Referentin oder Referent:
2. Referentin oder Referent:
eingereicht am:
mündliche Prüfung (Disputation) am:

Prof. Dr. C.C. Müller-Goymann
PD Dr. S. Reichl
18.05.2015
26.11.2015

Druckjahr 2016

Für meine liebe Familie

Vorveröffentlichungen der Dissertation

Teilergebnisse aus dieser Arbeit wurden mit Genehmigung der Fakultät für Lebenswissenschaften, vertreten durch die Mentorin der Arbeit, in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht:

Publikationen

Fokuhl, J., Müller-Goymann, C.C.: Modified TEWL in vitro measurements on transdermal patches with different additives with regard to water vapour permeability kinetics. *International Journal of Pharmaceutics* 444 (2013) 89– 95

Tagungsbeiträge

Mitriaikina, S., Krause, J., Kundratek, A., Klein, J. Müller-Goymann, C.C.: Characterisation of transdermal patches with polymers from growing raw materials. (Poster) Proc. International Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Nuremberg, 15-18 March 2004

Krause, J., Mitriaikina, S., Kundratek, A., Klein, J., Müller-Goymann, C.C.: Characterisation of patches containing different carbohydrates from growing raw materials for transdermal delivery of diclofenac sodium. (Poster) Controlled Release Society German Chapter Annual Meeting 2006, Jena , 23-24.02.2006

Fokuhl, J., Müller-Goymann, C.C.: TEER measurements of excised human stratum corneum to evaluate its intactness. (Poster) Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (2007)

Fokuhl, J., Müller-Goymann, C.C.: Transdermal delivery of Lidocaine from matrix-type patches made of growing raw materials. (Poster) Proc. 6th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Barcelona, 7-10 April 2008

Fokuhl, J., Müller-Goymann, C.C.: Effects of different additives on the water vapour permeability of transdermal patches made of growing raw materials. (Poster) Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (2008)

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
2	ALLGEMEINER TEIL	3
2.1	Die Haut	3
2.1.1	Aufbau der Haut	3
2.2	Dermale Applikation von Arzneistoffen	7
2.2.1	Permeation in und durch das SC	7
2.2.2	Chemische Freisetzungs- und Permeationsverbesserung	10
2.2.3	Physikalische Freisetzungs- und Permeationsverbesserung	12
2.3	(Trans)dermale Therapeutische Systeme	14
2.3.1	Wasserdampfdurchlässigkeit von TTS und TEWL-Messung	15
2.3.2	Polymere und deren Eigenschaften	17
2.3.3	Pflaster-Typen	25
3	MATERIAL UND METHODEN	27
3.1	Material	27
3.1.1	Polymere	27
3.1.2	Arzneistoffe	30
3.1.3	Hilfsstoffe	31
3.1.4	Verbrauchsmaterialien und Puffersubstanzen für die HPLC	32
3.1.5	Handelspräparate	32
3.2	Methoden	33
3.2.1	Herstellung der Rezepturen	33
3.2.2	Isolierung, Präparation und Lagerung des humanen Stratum corneums	34
3.2.3	Permeationsuntersuchungen	34
3.2.4	Freisetzungsuntersuchungen	35
3.2.5	Rheologische Untersuchungen	36
3.2.6	DSC-Untersuchungen (Dynamische Differenzkalorimetrie)	36
3.2.7	Löslichkeitsuntersuchungen	37
3.2.8	HPLC-Untersuchungen (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)	38
3.2.9	Untersuchung der Wasserdampfdurchlässigkeit	38
3.2.10	Wasseraufnahmevermögen (WAV)	40
3.2.11	Untersuchung der Unversehrtheit des SC mittels TEER-Messungen	41
3.2.12	Statistische Auswertung	41
3.2.13	logP-Berechnung und 3-D-Darstellung	42
4	VERSUCHSERGEBNISSE UND DISKUSSION	43
4.1	Entwicklung der Herstellungsmethode	43
4.2	Freisetzungsuntersuchungen	44
4.2.1	Lidocain	44
4.2.2	Diclofenac-Natrium	52

4.3	Permeationsuntersuchungen	60
4.3.1	Lidocain	60
4.3.2	Diclofenac-Natrium	68
4.4	Rheologische Untersuchungen	80
4.4.1	Lidocain	83
4.4.2	Diclofenac-Natrium	90
4.5	DSC-Untersuchungen	94
4.5.1	SC-Untersuchungen	94
4.5.2	Bestimmung der Glasübergangstemperatur	97
4.6	Löslichkeitsuntersuchungen	105
4.6.1	Lidocain	106
4.6.2	Diclofenac-Natrium	107
4.7	Untersuchung der Wasserdampfdurchlässigkeit	109
4.7.1	Handelsprodukte	111
4.7.2	Lidocain	112
4.7.3	Diclofenac-Natrium	120
4.8	Wasseraufnahmevermögen	126
4.9	Untersuchung der Unversehrtheit des SCs mittels TEER-Messungen	129
5	ABSCHLUSSDISKUSSION	133
5.1	Entwicklung einer Herstellungsmethode im Kleinstmaßstab	133
5.2	Freisetzung und Permeation	133
5.2.1	Lidocain	134
5.2.2	Diclofenac-Natrium	134
5.3	Rheologische Eigenschaften	135
5.4	Thermoanalytische Ergebnisse	137
5.5	Löslichkeitsuntersuchungen	137
5.6	Wasserdampfdurchlässigkeit und Wasseraufnahmevermögen	138
5.7	Untersuchung der Unversehrtheit des SCs mittels TEER-Messungen	139
6	ZUSAMMENFASSUNG	140
7	LITERATURVERZEICHNIS	142

Abkürzungsverzeichnis

Bernst.	Bernsteinsäure
Gly	Glycerol
IPM	Isopropylmyristat
PEG	Polyethylenglykol 300
PG	Propylenglykol
PSA	Pressure Sensitive Adhesives
RT	Raumtemperatur
SC	humanes Stratum Corneum
TA	Triacetylcitrat
TBAC	Tributylacetylcitrat
TEC	Triethylcitrat
TEG	Triethylenglykol
Tg	Glasübergangstemperatur
TTS	Transdermales Therapeutisches System
Urea	Harnstoff
Vit.C	Vitamin C
Vit.E	α -Tocopherolacetat
Zitronens.	Zitronensäure

1 Einleitung und Problemstellung

Schon seit vielen tausend Jahren wird die dermale Applikation von Arzneistoffen zur Behandlung von Krankheiten genutzt. Seit einigen Jahrzehnten gewinnt neben der dermalen Therapie die transdermale Applikation von Arzneistoffen in Form von Transdermalpflastern zunehmend an Bedeutung. Neben ihren pharmakokinetischen Besonderheiten (langes Applikationsintervall), bieten Transdermalpflaster die Möglichkeit, peroral nicht applizierbare Wirkstoffe systemisch verfügbar zu machen. Da die menschliche Haut eine sehr effektive Barriere gegen äußere Einflüsse darstellt, ist dieser Weg nur für eine sehr begrenzte Zahl von Arzneistoffen möglich. Die momentan transdermal angewendeten Arzneistoffe sind kleine, eher lipophile Moleküle, die über die unpolare Route durch das Stratum corneum (im Folgenden stets mit SC abgekürzt) gelangen. Da viele Problemарzneistoffe, wie Peptide und Nukleinsäuren, die bisher nur parenteral appliziert werden können, nur über eine hydrophile Route in den Körper gelangen können, ist die Entwicklung und Entdeckung von für die transdermale Applikation geeigneten Pflastergrundlagen und Permeationsverbesserern für diesen Weg und die Erweiterung des Spektrums für die lipophile Route von großem wissenschaftlichen und wirtschaftlichen Interesse.

Nur wenig untersucht ist, wie weit der strukturelle Aufbau des Trägersystems Pflaster Einfluss auf die Permeation hydro- und lipophiler Arzneistoffe in und durch die Haut nehmen kann. In einer vorausgegangenen Arbeit [Mitriaiikina, 2003] hat sich gezeigt, dass unterschiedliche Pflastermatrizes zu deutlich verschiedenen Permeationsverläufen eines Arzneistoffes führen können.

Aus diesem Grund wurden für die vorliegende Arbeit vier unterschiedlich aufgebaute Polyacrylate hergestellt, die unterschiedliche Vinylsaccharide in der Polymerstruktur enthielten [Kundratek, 2007]. Die eingesetzten Zuckerkomponenten waren zum Schutz der fossilen Ressourcen aus nachwachsenden Rohstoffen aufgebaut. Als Modell-Arzneistoffe wurden Lidocain (freie Base, lipophil) und Diclofenac-Natrium (Salz, hydrophil) eingesetzt, und in die Rezepturen wurden Hilfsstoffe aus unterschiedlichen chemischen Gruppen eingearbeitet, um deren Einfluss auf die Arzneistoffpermeation untersuchen zu können. Lidocain ist auf dem deutschen Markt in verschiedenen halbfesten Zubereitungen zur dermalen Lokalanästhesie erhältlich. Auf dem amerikanischen Markt gibt es eine Pflasterzubereitung zur Behandlung postherpetischer Neuropathien [Lidoderm Fachinformation, 2006], die wegen des hohen Umsatzvolumens 2013 durch Generikahersteller Konkurrenz bekommen hat [endo.com, 2014]. Noch recht neu von der

FDA zugelassen ist das Iontophorese-Patch LidoSite von Vyteris, das 10 Minuten vor Blutentnahmen o.ä. angewendet werden kann [drugs.com 2014]. In Deutschland gibt es mit dem EMLA® PFLASTER eine Zubereitung zur Vorbeugung von Schmerzen vor Kanulationen, bei dem es sich allerdings nicht um eine Pflasterzubereitung im klassischen Sinne handelt, sondern um einen mit einer Emulsion imprägnierten Gazestreifen, der mit einer Klebefolie auf den Applikationsort aufgeklebt wird.

Diclofenac-Natrium wird in einer Vielzahl halbfester Systeme zur dermalen Anwendung angeboten und seit 2003 ist eine Pflasterzubereitung auf dem deutschen Markt erhältlich. In der Regel ist das Ziel der Medikation lokale Schmerzzustände von Muskeln und Gelenken, die in Verbindung mit entzündlichen Reaktionen stehen, zu lindern.

Neben Untersuchungen zum Freisetzungs- und Permeationsverhalten der Arzneistoffe aus den vier Polymermatrizes sollten weitere Untersuchungen, wie Untersuchungen der viskoelastischen Eigenschaften, der thermischen Eigenschaften, der Lösungseigenschaften und der Eigenschaften in Verbindung mit Wasserdampf untersucht werden, um zu systematischen Aussagen bezüglich der Pflastereigenschaften und der Effekte von Hilfsstoffen gelangen zu können. Zusätzlich sollten die selbst hergestellten Pflaster bezüglich ihres Permeationsverhaltens mit auf dem Markt befindlichen Produkten verglichen werden, um ihre therapeutische Anwendbarkeit abschätzen zu können.

Da die hergestellten Polymere nur in begrenzter Menge zur Verfügung standen und für einige der Untersuchungen keine standardisierten Messverfahren existierten, mussten des Weiteren Analysen- und Herstellungsverfahren zur Realisierung dieser Aufgaben entwickelt werden.

2 Allgemeiner Teil

2.1 Die Haut

Die Haut ist das größte menschliche Organ und stellt für den Körper eine Schutzbarriere gegen äußere Einflüsse dar. Sie schützt z.B. vor Temperatureinflüssen, Stoßwirkungen und fremden Stoffen. Sie stellt aber nicht nur eine Barriere dar, sondern es finden auch andere Vorgänge statt, wie die Kontaktaufnahme zur Umwelt über die in der Haut liegenden Nerven oder die Abgabe von Substanzen, wie z.B. über den Schweiß. Zusätzlich erfolgen in der Haut eine ganze Reihe von lebensnotwendigen Stoffwechselprozessen, wie z.B. die Bildung von Provitamin D3.

Schon lange wird die Haut von Wissenschaftlern untersucht, um ihre Eigenschaften, Funktionen und ihren Aufbau zu verstehen. Die Eigenschaften der Haut variieren in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Gewicht, Hautareal, Umwelteinflüssen, Krankheiten, Schwangerschaft usw. Dies erschwert den Versuch einer Systematisierung und Voraussagen für bestimmte Prozesse zu treffen.

Es gibt verschiedene Modelle und Testvarianten, um die Eigenschaften und den Aufbau der Haut zu untersuchen. Aufgrund der erwähnten inter- und intraindividuellen Unterschiede der Hautbeschaffenheit müssen deshalb Versuchsbedingungen so gewählt werden, dass immer gleiche Verhältnisse bei allen Versuchen vorliegen. Auf diese Weise können Ähnlichkeiten und Unterschiede bei verschiedenen Versuchen entdeckt und interpretiert werden.

2.1.1 Aufbau der Haut

Die Haut macht ca. 16% des Körpergewichtes eines Erwachsenen aus und hat eine Fläche von ca. 1,2-2m². Sie besteht aus mehreren unterschiedlichen Hautschichten, die sich in vier Hauptbereiche einteilen lassen: Ganz außen befindet sich das Stratum corneum (Hornschicht) als oberster Teil der Epidermis (Oberhaut), gefolgt von der Dermis (Lederhaut) und darunter der Subcutis (Unterhaut).

Die **Subcutis** besteht aus lockerem Bindegewebe mit eingelagerten Fettzellen. Je nach Ernährungszustand kann die Fetteinlagerung auch sehr ausgeprägt sein. Neben der Speicherung von Energie in Form von Fett kann die Unterhaut noch Wasser speichern und stellt für den Körper einen effektiven Wärmeschutz sowie eine mechanische Polsterung dar.

Die **Lederhaut** besteht aus einem elastischen Faserbindegewebe. Sie lässt sich in die innere Dermis, das Stratum reticulare und die äußere Dermis, das Stratum papillare, einteilen. Besonders die innere Dermis sorgt durch ihr straffes Kollagenfasernetz für die mechanische

Festigkeit. Die äußere Dermis besteht aus einem lockeren Kollagenfasernetz, dessen Oberfläche sehr groß ist, da sie papillenförmig mit der Epidermis verbunden ist. In die Dermis sind neben den Blutgefäßen auch Lymphgefäße, Nervenendigungen, Schweißdrüsen und Haarwurzeln eingelagert.

Die **Epidermis** ist ein mehrschichtiges, verhorntes Plattenepithel ohne Blutgefäße, welches vollständig durch Diffusion aus den tieferliegenden Bereichen ernährt wird und aus Keratinozyten, Melanozyten, Langerhans Zellen und Merkel Zellen besteht [Elias, 1989]. Am dicksten ist die Epidermis in den Handflächen und an den Fußsohlen mit bis zu 4 mm. Als unterste Schicht findet sich die Basalmembran, welche die Dermis mit der Epidermis verbindet und auf der die Basalzellen aufsitzen. Die Basalzellen sind teilungsaktiv und die entstandenen Keratinozyten wandern von der Basalzellschicht nach außen und werden dort schließlich in einem Erneuerungsprozess kontinuierlich abgeschilfert. Auf diesem Weg nach außen finden zahlreiche Differenzierungsschritte statt, welche eine mikroskopische Abgrenzung verschiedener Schichten möglich machen. Die erste differenzierte Schicht ist das Stratum spinosum, die Stachelzellschicht, in der u.a. eine Umorientierung der Zellachse stattfindet. Sie hat ihren Namen aufgrund ihres mikroskopisch erkennbaren stacheligen Aussehens durch viele Desmosomen, welche die Zellen in diesem Bereich sehr fest zusammen halten. Die Anzahl der anfänglich enthaltenen Tonofilamente, einer Vorstufe des Keratins, nimmt in diesem Bereich zu und sie aggregieren zu Tonofibrillen. In dieser Schicht werden auch die sog. Odland-bodies vom Golgi Apparat abgeschnürt, die verschiedene Lipide enthalten [Odland, 1960]. Die nächste Schicht zeichnet sich durch eine große Anzahl an Keratohyalin-Granula aus, weshalb sie Stratum granulosum (Körnerzellschicht) genannt wird. Die Zunahme der Stoffwechselendprodukte führt schließlich zum Absterben der Keratinozyten, welche verhornen und zu Corneozyten werden. Zusätzlich kommt es zu einer Aggregation der Keratinfilamente und so zu einer höheren mechanischen Festigkeit. In den äußeren Schichten des Stratum granulosum wandern die Granula zur Zellmembran, mit der sie verschmelzen und ihren Inhalt in den Interzellularraum freigeben. Aufgrund von Tight Junctions (Schlussleisten), die am Übergang zwischen den lebenden und toten Hautschichten lokalisiert sind [Schlüter et al., 2004], kommt es zu einer Polarisierung der Zellen und die Hautlipide werden vermehrt in Richtung SC abgegeben. So gelangen größere Mengen an in Doppelschichten membranähnlich aufgebauten Lipiden in den Interzellularraum der verhornten Schichten, die als Hauptbarriere der Haut angesehen werden [Landmann, 1991]. Ist die Epidermis dick, so ist die nächste Schicht das sog. Stratum lucidum (Glanzschicht), welches mikroskopisch aufgrund des Elastingehalts schimmernd erscheint.

Die äußerste Schicht der Epidermis ist das Stratum corneum (Hornschicht, SC), welches von [Elias, 1984] mit dem Backstein-Mörtel-Modell beschrieben wurde. Die Backsteine sind die mit dem Stützprotein Keratin gefüllten Corneozyten, welche statt einer Phospholipidmembran von einer Hornhülle, sog. „cornified envelope“ umgeben sind, die transaminasengesteuert durch Quervernetzung von verschiedenen Proteinen und besonders Keratin entsteht [Fritsch, 1990]. Diese Backsteine werden komplett von den aus den Granula freigesetzten Lipiden umgeben, die zu ca. 30% aus Ceramiden, zu ca. 30% aus Fettsäuren und aus Cholesterol und dessen Derivaten bestehen [Neubert et al., 1996]. Ein großer und essentieller Anteil der meisten Membranen sind Phospholipide, die im SC fast ganz fehlen [Elias, 1990, Wertz et al., 1989].

Die Lipidfraktion besteht teilweise aus besonderen Ceramiden, die in dieser Vielfalt nur im SC vorkommen [Vietzke et al., 2001] und bei denen sehr lange Seitenketten nachgewiesen wurden, die benachbarte Lipiddoppelschichten miteinander verbinden und so die Struktur ordnen und verfestigen können [Landmann, 1991]. Die Doppelschichten sind sehr regelmäßig aufgebaut und haben eine Dicke von 4-5 nm [Forslind, 1984]. Sie stellen mit ihrem lipophilen Charakter die Hauptbarriere der Haut dar [Smith et al., 1982] und sorgen für den hohen elektrischen Widerstand des SC [Lackermeier et al., 1999]. Insgesamt finden sich im SC mehr als 100 Doppelschichten zwischen ca. 15-20 Corneozyten-Schichten [Elias, 1983 und Elias et al., 1977]. Neuere Ergebnisse, die mittels Neutronendiffraktometrie gewonnen wurden, können die Doppelschichten noch weiter differenzieren und ergeben für die unpolaren Bereiche eine Dicke von 2,8 nm und für die polaren Bereiche von 1,92 nm [Kessner et al., 2008]. Zwischen den Kopfgruppen in der hydrophilen Schicht findet sich jeweils noch eine 0,16 nm dicke Wasserschicht, welche nicht einmal einer Monolage entspricht. Ihr Anteil ist somit im Vergleich zu den anderen Schichten sehr gering, und sie stellt nur einen sehr begrenzten Raum für die Diffusion hydrophiler Arzneistoffe dar. Anders sieht es aus, wenn der Hydratationsgrad des SC steigt, was bis zum Auseinandersprengen von Desmosomen und damit zu einer extremen Auflockerung des SC führen kann. Dies geschieht allerdings nur unter längerfristig okklusiven Bedingungen. Unter normalen Bedingungen stellt sich ein Gleichgewicht zwischen Wasseraufnahme und -abgabe ein, das u.a. von der Luftfeuchtigkeit und dem Hautzustand abhängig ist. Die Aufnahme von Wasser in das SC erfolgt meist nicht von außen, sondern von der dermalen Seite her und es hat sich gezeigt, dass die intrazelluläre Matrix der Corneozyten praktisch kein Diffusionshindernis für Wassermoleküle darstellt und die Abdunstung wie die Permeation von anderen hydrophilen Molekülen lediglich durch die Lipidmatrix gehemmt wird [Kasting et al., 2003]

Durch den hohen Ordnungsgrad der Lipiddoppelschichten ist es möglich, Messungen mit thermoanalytischen Methoden durchzuführen. Insgesamt können in SC-Thermogrammen in einem Bereich von 20-120°C vier Phasenübergänge, die mit T1 bis T4 gekennzeichnet werden, festgestellt werden. Sie variieren in Abhängigkeit von Körperregion, Spender und Hydratisierungsgrad der SC-Probe etwas. T1 ist ein nur schwach endothermer Übergang bei ca. 30-40°C und wird aus diesem Grund nicht immer gefunden. Er steht für die Umwandlung der lateral orthorhombisch angeordneten Lipide in eine hexagonale Struktur [Wilkes et al., 1973, Bouwstra et al., 1991, Pilgram et al., 1999]. T2 findet sich bei ca. 70°C und stellt den Schmelzvorgang der lamellaren Lipidschichten dar. T3 ist der Phasenübergang von Lipiden, die mit Proteinen des „cornified envelope“ assoziiert sind und erfolgt bei ca. 80°C. Beruhen die ersten drei Peaks auf Umwandlungen interzellulärer Bestandteile, so resultiert T4 bei ca. 105°C aus der Denaturierung intrazellulärer Proteine. Um diese Denaturierung detektieren zu können, muss das SC allerdings einen Wassergehalt von ca. 20% aufweisen [van Duzee, 1975, Knutson et al., 1985]. Da die Umwandlungsenthalpie dieses Übergangs nur sehr gering ist, wird er dennoch nicht immer gefunden. Nicht nur für die Detektion von T4 ist der Hydratisierungsgrad des SC wichtig. Es hat sich auch gezeigt, dass er zu einer Verschiebung der Übergänge führen kann [Gay et al., 1994, Winkler und Müller-Goymann, 2005], weshalb eine reproduzierbare Einstellung während der Experimente von großer Bedeutung ist.

Das lange etablierte Backstein-Mörtel-Modell ist nach neueren Erkenntnissen zu revidieren. Da das bisherige Modell unter anderem keine Erklärung für die mechanische Festigkeit des SC gab, postulieren [Neubert und Wepf, 2007] insgesamt vier Ebenen, die die Barrierefunktion des SC aufbauen:

- Hakenähnliche Strukturen der Corneozyten
- Corneodesmosomen
- Bilayerstruktur der SC-Lipide
- Tight Junctions (Schlussleisten)

Durch elektronenmikroskopische Bilder konnte gezeigt werden, dass auf den Oberflächen der Corneozyten haken- und klammerförmige Strukturen vorhanden sind, welche das SC stabilisieren und damit zu dessen Barrierefunktion beitragen.

Eine weitere Stabilisierung erfolgt über Corneodesmosomen, die in den noch lebenden Bereichen der Epidermis aufgebaut werden und bis zur Abschilferung der SC-Zellen bestehen bleiben. Sie bestehen aus Transmembranproteinen, die im Interzellularraum miteinander verbunden sind und so die Zellen miteinander „vernieten“. Im Inneren der Corneozyten wird die Struktur über Keratinfasern zusammengehalten. Die Anzahl der Corneodesmosomen ist

mit einem pro Quadratmikrometer (entsprechend 2400-3600 Corneodesmosomen pro Corneozyt) sehr hoch, wodurch im elektronenmikroskopischen Bild eine pünktchenartige Textur entsteht.

Die hakenartigen Strukturen der cornified envelopes bilden zusammen mit den Corneodesmosomen zwischen den abgestorbenen Zellen ein stabiles Netzwerk aus, in das sich die interzellulären Lipidschichten einlagern können.

Diese Strukturen zusammen mit den Schlussleisten zwischen Körnerzellschicht und SC bedingen die hohe mechanische Festigkeit und Elastizität der menschlichen Haut.

Für die Aufrechterhaltung eines gewissen Hydratisierungsgrades der Haut befindet sich auf der Oberfläche des SC ein Hydrolipidfilm aus Wasser, verschiedenen Lipiden und dem „natural moisturizing factor“. Er ist in der Lage Wasser zu binden und dient, durch die Bildung eines leicht sauren pH-Wertes durch die Spaltung von Lipiden zu freien Fettsäuren, der Infektabwehr.

2.2 Dermale Applikation von Arzneistoffen

2.2.1 Permeation in und durch das SC

Da der Haut neben anderen Funktionen (s.o.) auch die des Schutzes vor dem Eindringen von Stoffen von außen obliegt, hat sie sich in der Evolution zu einer sehr effektiven Schutzschicht entwickelt. Den Hauptanteil dieses Schutzes, der für die Applikation von Arzneistoffen eine hemmende Barriere darstellt, nimmt für die meisten Stoffe das SC wahr. Es hat sich aber gezeigt, dass auch die darunter liegenden Schichten, je nach Struktur der permeierenden Substanz, an der Hemmung beteiligt sein können [Simonetti et al., 2009].

Die Haut ist ein sehr heterogenes Organ, welches für die Permeation von Arzneistoffen speziesspezifische Unterschiede zeigt [Mills und Cross, 2006] und auch verschiedene Permeationswege (s.u.) innerhalb einer Spezies aufweist. Die Permeation ist abhängig vom Ort, an dem ein Arzneistoff appliziert wird, vom pathophysiologischen Zustand der Haut an dieser Stelle und gegebenenfalls von Biorhythmen [Trommer und Neubert, 2006; Mehling und Fluhr, 2006]. Für Permeationsversuche werden in der gängigen Literatur verschiedene In-vitro-Methoden beschrieben, bei denen menschliche oder tierische Vollhaut bzw. isoliertes SC eingesetzt wird, oder es kommen künstlich aufgebaute Hautkonstrukte zum Einsatz. Um die transdermale Absorption eines Arzneistoffs möglichst realitätsnah untersuchen zu können, haben sich Untersuchungen mit menschlicher Haut als am effektivsten herausgestellt [Godin und Touitou, 2007]. Übertroffen werden sie nur von in vivo Untersuchungen, die aus wissenschaftlichen und ethischen Gründen besonders in der Frühphase von Untersuchungen

oder für kosmetische Produkte häufig zurückgestellt werden müssen [Diembeck et al., 1999]. Die Vielzahl an in vitro Untersuchungen hat dazu beigetragen, den Durchtritt von Arzneistoffmolekülen durch das SC mehr und mehr zu verstehen. Bisher sind vier Wege bekannt, auf denen Substanzen das SC überwinden können:

- interzellulär
- transzellulär
- durch die Corneodesmosomen und
- transglandulär.

Der interzelluläre Weg stellt hauptsächlich eine lipophile Penetrationsroute für lipophile Stoffe entlang der Kohlenwasserstoffketten der Lipiddoppelschichten im Interzellularraum des SC dar. Dieser Weg ist deutlich länger, als die Dicke des SC, da er sich um die Corneozyten herumschlängelt. Dieses konnte auch von [Frasch und Barbero, 2003] anhand eines „Finite Element Models“ gezeigt werden. Weil die Lipiddoppelschichten auch einen hydrophilen Bereich haben (Kopfgruppen), könnten hier hydrophile Stoffe permeieren. Dies scheint aber nur für sehr kleine Moleküle wie Harnstoff oder Propylenglykol möglich zu sein, da dieser Bereich sehr klein ist.

Die transzelluläre Route ist durch einen ständigen Wechsel von hydro- und lipophilen Bereichen charakterisiert, weshalb sie als Penetrationsweg für die meisten Stoffe ungünstig und daher unwahrscheinlich ist.

Für hydrophile Stoffe scheint dagegen die Penetration über die Corneodesmosomen, die in großer Zahl zwischen den Corneozyten vorkommen (s.o.) wahrscheinlich zu sein. Für große Moleküle gibt es eine weitere Barriere. So wird vermutet, dass die Tight Junctions an der Unterseite des SC ähnlich wie bei der Blut-Hirn-Schranke als molekularer Filter für solche Moleküle wirken.

Der transglandulären Permeation durch die Hautanhangsgebilde wie Haarschäfte und Drüsenausführungsgänge wurde früher beim Menschen nur eine untergeordnete Rolle zugeschrieben, die nach Ergebnissen von [Schäfer und Lademann, 2001] allerdings in einigen Fällen für die Permeation bestimmend ausfallen kann. Neuere Ergebnisse weisen zusätzlich darauf hin, dass es bei der Entnahme von Humanhaut im Gegensatz zu Schweinehaut zu einer Kontraktion der elastischen Fasern um die Haarfollikel kommt, weshalb eine tatsächliche Aussage über das Ausmaß dieses Penetrationsweges in In-vitro-Versuchen nicht möglich ist [Lademann et al., 2007].

Stoffe, die gut die Hautbarriere überwinden können, brauchen folgende Eigenschaften:

- Ein geringes Molekulargewicht (<500Da) für gute Diffusionseigenschaften
- log P-Werte von ca. 0-3, damit sie lipophil genug sind, um über die lipophile Route durch das SC gelangen zu können, und nicht zu lipophil sind, um nicht im SC zu kumulieren ohne weiter umverteilt zu werden.
- Einen niedrigen Schmelzpunkt (möglichst <100°C)

Um für die transdermale Applikation ohne physikalische Permeationsverbesserung, wie die Iontophorese, geeignet zu sein, darf ihre Tagesdosis nicht zu hoch sein (max. 10 mg) und sie dürfen nicht hautirritierend oder sensibilisierend wirken [Cleary, 1993].

Eine freie Säure oder Base permeiert aufgrund ihrer höheren Lipophilie meist leichter durch die Haut als die entsprechenden Salze. Es hat sich aber gezeigt, dass die Löslichkeit durch Salzbildung oft in stärkerem Maße zunimmt, als die Diffusion in die Haut abnimmt. Dies zeigt, dass es in manchen Fällen günstiger sein kann, ein Salz anstelle der undissoziierten Form in TTS zu verwenden [Hadgraft und Guy, 2003].

Die Permeation eines Moleküls durch das SC ist ein diffusionskontrollierter Prozess, der von mehreren Faktoren beeinflusst wird. Sie wird durch das 1. Ficksche Diffusionsgesetz beschrieben. Eine Form dieses Gesetzes beschreibt die Diffusion durch eine Membran (Gleichung 1). In dieser Gleichung ist J der Flux des Arzneistoffes, d.h. diffundierte Masse pro Fläche und Zeit [$\mu\text{g}/(\text{mm}^2\text{min})$], K der SC-Vehikel-Verteilungskoeffizient des Arzneistoffes, D_s der scheinbare Diffusionskoeffizient im SC [mm^2 / min], c_o die Arzneistoffkonzentration auf dem SC, c_i die Konzentration im SC und h die effektive Wegstrecke [mm]. Unter perfect-sink-Bedingungen, die als gesichert angenommen werden können, solange die Wirkstoffkonzentration im Akzeptor nicht höher ist als 10% der Sättigungslöslichkeit für den Arzneistoff in diesem Medium [Higuchi, 1962], vereinfacht sich die Gleichung 1 zu Gleichung 2. Wird zur Auswertung die permeierte Menge Arzneistoff pro Fläche gegen die Zeit aufgetragen, so kann aus dem linearen Kurvenabschnitt der Flux direkt abgelesen werden.

Gleichung 1:

$$J = K \cdot D_s \cdot (c_o - c_i) / h$$

Gleichung 2:

$$J = K \cdot D_s \cdot c_o / h$$

Steigt die thermodynamische Aktivität des Wirkstoffes im Pflaster, so steigt auch der Flux an [Panchagnula et al., 2005].

Da die Diffusion eines Arzneistoffes in einer Matrix neben anderen Faktoren von der Viskosität dieser abhängig ist (geht in den Diffusionskoeffizienten ein), verwundern die Ergebnisse von [Lim et al., 2006] nicht, die gezeigt haben, dass die Arzneistoffpermeation mit steigender Gelbildnerkonzentration abnimmt. Dieser Effekt wird allerdings nicht immer beobachtet. [Fang et al., 2003] untersuchten die Permeation von Flurbiprofen aus unterschiedlich viskosen Hydrogelen und konnten keinen Effekt feststellen, da in diesem Fall die Permeation durch die Haut geschwindigkeitsbestimmend und die Freigabe des Wirkstoffes auf die Haut nicht entscheidend war.

2.2.2 Chemische Freisetzungs- und Permeationsverbesserung

Da die transdermale Applikation von Arzneistoffen eine Reihe von Vorteilen bietet, wurden viele Anstrengungen unternommen, möglichst viele Arzneistoffe auf diesem Weg systemisch oder auch lokal verfügbar zu machen. Aus diesem Grund wurden viele Hilfsstoffe bezüglich ihrer Eignung als Permeationsverbesserer untersucht [William und Barry, 2004]. Dabei wurde entdeckt, dass die Wahl eines passenden Permeationsverbesserers zum einen von der Beschaffenheit des Arzneistoffs, zum anderen aber auch von Faktoren wie der Grundlage und der Hautverträglichkeit abhängig sind. Von einigen Permeationsverbesserern, wie z.B. Azone[®] (1-Dodezylazacycloheptan-2-on) wurde zwar angenommen, dass sie universell einsetzbar seien, was sich in der Praxis allerdings nicht bestätigt hat, da die Mechanismen der Permeationsbeeinflussung sehr unterschiedlich sind.

Der Aufklärung dieser Mechanismen wurde viel Aufmerksamkeit gewidmet und es wurden neben den sehr gängigen Methoden wie Freisetzungs- und Permeationsuntersuchungen auch IR- und Röntgenuntersuchungen [Fujii et al., 2003], sowie verschiedenste Methoden der Mikroskopie angewendet.

Chemische Permeationsverbesserer können die transdermale Permeation von Arzneistoffen durch unterschiedliche Mechanismen erhöhen: Sie können den gelösten Anteil im Donor erhöhen (Vergrößerung von c_0), die Umverteilung des Wirkstoffes in das SC verbessern oder die Ordnung der intrazellulären Proteine und interzellulären Lipide, sowie der Tight Junctions stören [Barry, 1991 und Walker et al., 1996; Sapra et al., 2008]. Durch eine Löslichkeitsverbesserung des Wirkstoffes im SC kann es zu einer Erhöhung des Verteilungskoeffizienten K kommen, was beispielsweise durch den Zusatz von Ethanol oder Propylenglykol erreicht werden kann. Diese dringen in die Haut ein und können so die Löslichkeit in diesem Kompartiment verändern. Für den eher lipophilen Arzneistoff Haloperidol konnte gezeigt werden, dass Terpene eine Permeationsverbesserung durch eine Erhöhung des Verteilungskoeffizienten, also durch eine erhöhte Löslichkeit des Wirkstoffs in

der Haut verursachen können [Lim et al., 2006]. Ist der Arzneistoff sehr gut im Permeationsverbesserer löslich, so kann es wie bei [Agryalides et al., 2004] auch dazu kommen, dass bei steigender Konzentration des Permeationsverbesserers im Vehikel der Verteilungskoeffizient so stark vermindert wird, dass es zu einer Hemmung der Permeation kommt.

[Kanikkamannan et al., 2004] zeigten, dass Terpene die Lipidstruktur des SC stören und so den Diffusionskoeffizienten D für polare Arzneistoffe im SC erhöhen können. Ähnliches konnte für Ölsäure gezeigt werden [Hadgraft und Guy, 2003]. Von ungesättigten, langkettigen Fettsäuren weiß man, dass sie die Lipiddoppelschichten fluidisieren und auf diese Weise die Permeation von lipophilen Arzneistoffen verbessern können [Knutson et al, 1990, Golden et al., 1987, Barry, 1987]. Dieses kann außer in Permeationsuntersuchungen auch über eine verminderte Phasenübergangstemperatur der SC Lipide mittels thermoanalytischer Methoden nachgewiesen werden oder wie von [Karande et al., 2005] gezeigt über eine Veränderung des elektrischen Widerstands des SC.

Die Möglichkeiten der Permeationsverbesserung über die oben beschriebenen Mechanismen schließen sich gegenseitig keinesfalls aus. Meist treten sie gemischt auf, und es ist keine klare Abgrenzung zwischen ihnen möglich. Wie aus Gleichung 2 hervorgeht, sind die Effekte dabei meist nicht additiv, sondern multiplikativ. Es ist auch davon auszugehen, dass der Mechanismus, über den ein Effekt ausgeübt wird, sowohl von den physikochemischen Eigenschaften des permeierenden Stoffes als auch von denen des Permeationsverbesserers abhängig ist [Hadgraft und Walker, 1993; Yu et al., 2003; Hadgraft, 2004].

Die Effektivität, mit der ein Permeationsverbesserer die Permeation verbessert, kann mit Hilfe des sogenannten „Enhancementfactors“ (EF) beschrieben werden. Dabei wird der Flux des Arzneistoffs bei Zusatz des Permeationsverbesserers mit dem Flux ohne diesen verglichen [Aungst et al., 1986; Kadir et al., 1988; Higuchi et al., 1982; Leopold und Lippold, 1995; Bach und Lippold, 1998b].

Permeationsverbesserer, die der gleichen Gruppe angehören, entfalten ihre Wirkung meist auf demselben Weg, allerdings können sie zu unterschiedlichen Lösungseigenschaften des Arzneistoffes im Vehikel und im SC führen, was zu gleichen Permeationsverläufen mit unterschiedlichen Permeationskoeffizienten führt [Heuschkel et al., 2009]. [Fiend et al., 1988] stellten zudem fest, dass es eine Korrelation zwischen dem $\log P$ des Permeationsverbesserers und seinem permeationsbeeinflussenden Effekt gibt. So gab es für den betrachteten Arzneistoff ein Optimum bezüglich des $\log P$ des Permeationsverbesserers, um das sich die anderen $\log P$ -Werte der untersuchten Permeationsverbesserer wie eine Glockenkurve

verteilt. Neuere Untersuchungen von [Draculic et al., 2008] zeigen, dass es zwischen Permeationsverbesserern und dem Wirkstoff je nach Struktur zu einer Komplexbildung kommen kann, wodurch die Permeation beeinflusst wird. Sie konnten sogar zeigen, dass dieser permeationsmodifizierende Effekt mit den molekularen Eigenschaften des Permeationsverbesserers korreliert werden kann.

Die Wahl eines Permeationsverbesserers kann dazu führen, dass sich entweder ein Depot in der Haut bildet, oder der Arzneistoff gut durch das SC in die lebenden Schichten der Haut permeiert (von [Heuschkel et al., 2007] am Beispiel von Dihydroavenanthramid D gezeigt). Somit kann gezielt der Wirkort angesteuert werden, je nachdem, ob die Wirkung in der Haut erzielt werden soll, oder eine systemische Verfügbarkeit angestrebt wird.

Eine weitere Variante der chemischen Permeationsverbesserung ist die Entwicklung von Prodrugs. Bei der Entwicklung von besser durch die Haut permeierenden Prodrugs geht es meist darum, das Molekül lipophiler zu gestalten, indem z.B. störende hydrophile Gruppen durch Esterbildung modifiziert werden. Da diese Modifikationen allerdings von den Behörden der meisten Länder als neue Arzneistoffe angesehen werden, zieht dieser Ansatz eine Reihe von kostspieligen Untersuchungen und Genehmigungsverfahren nach sich. Geht es also um einen Arzneistoff, der schon lange im Markt ist und von dem es nur ein weiteres Präparat in einer ganzen Reihe von Präparaten wäre (sogenannte Me-Too-Präparate), so muss über die Sinnhaftigkeit des Vorhabens nachgedacht werden. Allerdings kann es auf diesem Wege auch dazu kommen, dass ein neues Medikament mit entsprechend langem Patentschutz entsteht.

2.2.3 Physikalische Freisetzungs- und Permeationsverbesserung

Bei chemischen Permeationsverbesserungen kann es aufgrund von Unterschieden der Hautbeschaffenheit an unterschiedlichen Applikationsorten, sowie durch interindividuelle Unterschiede zu großen Schwankungen kommen. Deshalb kann ein physikalischer Ansatz für manche Arzneistoffe attraktiver sein. Hierbei wird, neben der passiven Diffusion entlang eines Konzentrationsgradienten, durch Einsatz von Strom, Schallwellen oder Mikronadeln ein aktiv gesteuerter Arzneistofftransport durch die Haut bewirkt.

Beispiele für physikalische Freisetzungs- und Permeationsverbesserungen sind:

- Die Iontophorese, bei der ein Transfer geladener Teilchen durch eine biologische Membran unter dem Einfluss eines elektrischen Feldes erfolgt [Delgado-Charro und Guy, 2003]. Mit dem HybresisTM Drug Delivery System von IOMED gibt es ein sehr kleines Iontophorese-System auf dem Markt. Es besteht aus einem wiederaufladbaren Kontrollelement, das direkt mit einem Iontophorese-Patch verbunden wird. In dem Patch sind sowohl die Elektroden, als auch der/die Arzneistoff/e enthalten.

- Die Elektroporation, bei der durch kurze Pulse mit hoher Spannung in den Lipiddoppelschichten der Haut wassergefüllte Poren entstehen, durch die der Arzneistoff, angetrieben durch Elektrophorese und/oder Elektroosmose, in erheblich stärkerem Ausmaß als ohne Strom diffundieren kann [Phipps et al., 2003]. Einen ähnlichen Ansatz nutzt das PassPort®-System von Altea Therapeutics. Hier wird ein Pflaster mit einem metallischen Gewebe kombiniert und durch einen wiederverwendbaren Applikator aufgeklebt. Der Applikator sendet einen elektrischen Puls an das Gewebe, wo er in Wärmeenergie umgewandelt wird, die zu wassergefüllten Mikrokanälen im SC führt. Diese Kanäle haben typischerweise eine Reichweite von 30-50 µm bis in die lebenden Bereiche der Epidermis, aber nicht bis zu den Thermorezeptoren der Haut [Dubin, 2007]. Auf diese Weise können auch Makromoleküle wie Proteine und große Kohlenhydrate, die meist parenteral appliziert werden müssen, transdermal angewendet werden.
- Die Sono- oder Phonophorese, bei der durch die Energie von Ultraschallwellen die Haut in der Weise verändert wird, dass sie einige Stunden für Arzneistoffe leichter zu durchdringen ist. Dabei können die Ultraschallwellen während der Arzneistoffapplikation oder als Vorbehandlung eingesetzt werden [Meidan, 2003]. TransPharma setzt dazu ein wiederverwendbares Kontrollelement ein, das für 1-2 Sekunden einen hochfrequenten Strom an Mikroelektroden abgibt, wodurch Radiowellen erzeugt werden, die im SC für bis zu 24 Stunden Mikrokanäle verursachen. Nach dieser Behandlung wird ein Transdermalpflaster aufgeklebt, das sowohl kleine hydrophile oder hydrophobe Arzneistoffe enthalten kann, als auch Peptide oder Proteine, die dann in Form eines „dry-protein“-Patches angewendet werden.
- Mikronadeln, die so weit in die Haut eindringen (10-15µm), dass sie den Arzneistoff in den Organismus bringen, aber noch keine Nerven verletzen und somit keine Schmerzen verursachen [Prausnitz et al., 2003]. 3M nutzt diesen Ansatz, um Impfstoffe zu applizieren, da auf diese Weise deren Effektivität erhöht wird. Die Nadeln penetrieren das SC und bringen den Impfstoff bis zu den antigenpräsentierenden Zellen in der Haut und verbessern so eine Immunantwort.
- Mit Lichtgeschwindigkeit beschleunigte Partikel („piece gun“) [Ziegler, 2005]
- Die Verwendung von besonderen Materialien zur Herstellung der Pflaster (Zwischenstellung zur chemischen Beeinflussung). So verwendet Noven Pharmaceuticals in der DOT Matrix® für die Drug-in-adhesive-Matrix eine Mischung

aus zwei Polymeren. Zum einen ein Polyacrylat, das Mikrozellen bildet, in denen sich große Mengen Arzneistoff befinden und zum anderen ein Silikon, durch welches das Pflaster gut auf der Haut haften kann. Durch das große Konzentrationsgefälle zwischen den arzneistoffhaltigen Mikrozellen und dem SC kommt es zu einer sehr effektiven Arzneistoffpermeation und das Pflaster haftet trotzdem zuverlässig auf der Haut, da das Silikon nicht durch den Wirkstoff beeinflusst wird [Dubin, 2007]. Auf diese Weise können deutlich größere Arzneistoffmengen durch die Haut gebracht werden, ohne ein zu großes Pflaster einsetzen zu müssen.

Die aufgeführten Beispiele machen klar, dass hier ein einfaches Pflaster in den meisten Fällen nicht mehr ausreicht. Es müssen zusätzlich die Mikronadeln enthalten sein oder eine Apparatur zum Aufbau einer Spannung. Für die Elektroporation und die Sonophorese sind neben dem Pflaster noch zusätzliche Gerätschaften nötig, wodurch die Applikation schwieriger wird.

2.3 (Trans)dermale Therapeutische Systeme

Transdermale Therapeutische Systeme sind wirkstoffhaltige Pflaster, die den Wirkstoff durch die Haut an das darunterliegende Gewebe und die Blutgefäße abgeben, so dass dieser systemisch wirksam werden kann. Charakteristisch ist die Angabe einer definierten Arzneistoffzufuhr zur Haut pro Zeit, einer Gesamtdosis des Arzneistoffs im Pflaster, sowie einer Gesamtfläche und einer eventuell davon verschiedenen Fläche für die Arzneistofffreigabe. Diese Systeme sind meist für die Anwendung auf der Haut bestimmt. Es gibt aber auch Pflastersysteme, die auf der Schleimhaut im Mund angewendet werden [Brook et al., 1989]. Sie sind eine Arzneiform, die eines hohen Beratungsbedarfs seitens des abgebenden Apothekers bedürfen [Schiller und Schmidt, 2002, Bertsche et al., 2006, Kircher, 2007].

Transdermale Therapeutische Systeme wurden entwickelt, um therapeutischen und wirtschaftlichen Interessen zu entsprechen, die durch andere Freigabesysteme nicht befriedigt werden konnten. So kann ein verlängerter therapeutischer Effekt nach einer Applikation, manchmal bis zu einigen Tagen, mit annähernd konstanter Arzneistofffreigabe erreicht werden. Dadurch wird die Applikationshäufigkeit verringert, die Patienten-Compliance verbessert und die Therapie von chronischen Erkrankungen kann konsequenter durchgeführt werden. Eine Steuerbarkeit der Dosierung ist dabei über die Fläche und Dosierungsrate des TTS gegeben. Die gleichmäßige Arzneistofffreigabe vermindert, wie bei einer Dauerinfusion, Blutspiegelminima und –maxima ohne dabei invasiv zu sein, was besonders zur Therapie von

chronischen Schmerzen von großer Bedeutung ist [Reichl, 2009]. Bei der TTS-Applikation kommt es im Vergleich zur peroralen Applikation zu leichter voraussagbaren Blutspiegeln, da die Variablen des Gastrointestinaltrakts (pH-Wert, Motilität, Passagezeit, Anwesenheit von Nahrung) und des First-pass-Effektes umgangen werden. In besonderen Fällen konnte sogar gezeigt werden, dass auch eine höhere transdermale Bioverfügbarkeit erreicht werden kann [Aldeborn, 2002; Zecchi et al., 2002; Washington et al., 2003]. Dem Einsatz von Wirkstoffen mit kurzer Halbwertszeit in Form von TTS steht durch die stetige Freigabe nichts im Wege. Durch eine mit Hilfe von Strom gepulste Freisetzung können Stoffe, welche zur Wirkung gezielt schwankende Blutspiegel benötigen, angewendet werden [Hadgraft, 2003]. Weitere Vorteile von TTS sind, dass sie leicht aufzukleben und wieder zu entfernen sind, wodurch eine weitere Arzneistoffabgabe an den Organismus (bis auf Depots, die sich in der Haut gebildet haben) kurzfristig gestoppt werden kann [Oadmanabhan et al., 2003]. Eine Anwendung bei Patienten, welche bewusstlos oder nicht in der Lage zu schlucken sind, ist ebenfalls möglich.

Nachteile von TTS sind, dass aufgrund der guten Barriereigenschaften der Haut nur potente Arzneistoffe verwendet werden können und die Wirkung erst verzögert eintritt, da es zuvor zu einer Sättigung der Haut mit Arzneistoff kommen muss [Dittgen, 1998]. Ein weiterer Nachteil ist, dass besonders die mehrtägige Applikation eines Pflasters zu Schäden der Haut führen kann. Zusätzlich wird nur ein Bruchteil des im Pflaster enthaltenen Wirkstoffs systemisch verfügbar und ein großer Teil bleibt im Pflaster zurück, was besonders bei teuren Wirkstoffen ein Nachteil gegenüber anderen Arzneiformen darstellt. Auch ist die Information des Patienten über die korrekte Entsorgung von großer Bedeutung, um Vergiftungen und Missbrauch vorzubeugen.

2.3.1 Wasserdampfdurchlässigkeit von TTS und TEWL-Messung

Die Wasserdampfdurchlässigkeit wirkstoffhaltiger Pflaster, die meist längere Zeit auf der Haut verbleiben, ist von großer Bedeutung für deren Hautverträglichkeit und die Wirkstoffaufnahme in die Haut. Eine geringe Wasserdampfdurchlässigkeit verursacht okklusive Bedingungen, d.h. es kommt zu einem Feuchtigkeitsstau in der Haut und zu einer Quellung des Stratum corneums, was die Aufnahme vieler Arzneistoffe und anderer Zusatzstoffe in die Haut erleichtert und so die notwendige Dosierung beeinflussen kann [Treffel et al., 1992; Qiao et al., 1993; Hotchkiss et al., 1992]. Das übermäßig in die Haut aufgenommene Wasser wird linsenförmig zwischen die Corneozyten eingelagert und sprengt so die Corneodesmosomen auseinander. Kommt noch mehr Wasser hinzu, so reißen auch noch die hakenähnlichen Verzahnungen zwischen den Corneozyten und es kommt zu einer

sehr starken Auflockerung der sonst sehr geordneten Struktur des SC [Neubert und Wepf, 2007].

Für Bestimmungen zur Wasserdampfdurchlässigkeit von Transdermalpflastern ist eine Tewameter-Sonde denkbar, die zur Messung des sog. TEWL (transepidermal water loss) auf Basis des 1. Fick'schen Diffusionsgesetzes gedacht ist. Die Grundlage dafür ist das 1855 von Adolf Fick entwickelte Diffusionsgesetz. Dabei gibt der Diffusionsstrom dm/dt an, wie viel Wasser je Zeiteinheit transportiert wird. Dieser Diffusionsstrom mit seinem entsprechenden Diffusionskoeffizienten ist proportional zum Querschnitt q , durch den Diffusion erfolgt, und dem Dichtegradienten dc/dx des Wasserdampfes. D ist hierbei die Diffusionskonstante des Wasserdampfes in der Luft.

$$\frac{dm}{dt} = -q \cdot D \cdot \frac{dc}{dx}$$

q = Querschnitt, durch den Diffusion erfolgt [m^2]

m = transportiertes Wasser [g]

t = Zeit [h]

D = Diffusionskonstante [= 0,0877 g/m·h·mm Hg]

Ficks Gesetz ist nur in einer homogenen Diffusionszone gültig, was für die Ausgestaltung der Sonde berücksichtigt wurde. Der Messkopf der Sonde ist ein enger Hohlzylinder (10 mm Durchmesser und 20 mm Höhe), um die Luftturbulenzen in der Sonde gering zu halten. Das von der Hautoberfläche oder der Pflasteroberfläche verdunstende Wasser tritt durch die Sonde aus. Der dabei auftretende Dichtegradient wird durch zwei im Messzylinder befindliche Sensorenpaare gemessen und mit einem Mikroprozessor ausgewertet. Dieses auf einer Diffusionsmessung beruhende Messprinzip wurde erstmals durch [Nilsson, 1977] beschrieben.

Ein weiteres Einsatzgebiet von TEWL-Messungen ist die Voraussage von Permeationseigenschaften. Es hat sich wiederholt gezeigt, dass eine Beeinflussung der Permeation durch physikalische oder chemische Maßnahmen, sowie an unterschiedlichen Applikationsorten mit TEWL-Messungen erfasst werden kann. Es besteht eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Permeation und den TEWL-Werten der Haut [Levin und Maibach, 2005].

2.3.2 Polymere und deren Eigenschaften

Zur Herstellung von Pflastermatrizes werden verschiedene Gruppen von Polymeren eingesetzt, wie Polyacrylate, Polyisobutylene, Polysiloxane und Naturkautschuk. Daneben sind in der Literatur noch einige andere Materialien beschrieben, wie beispielsweise ein Copolymer aus Methylvinylether mit Maleinsäureanhydrid [McCarron et al., 2005], Caboxymethylguar [Murthy et al., 2004] oder ein Styren-Isopren-Styren Block-Copolymer [Hayashi et al., 1996].

Die Wahl des Polymers ist für die Formulierung von entscheidender Bedeutung, da sie neben den physikochemischen Eigenschaften des resultierenden Transdermalpflasters auch einen großen Einfluss auf das Permeationsverhalten des Arzneistoffs haben kann [Ulman und Lee, 1989]. Werden die Transdermalpflaster mit Latexdispersionen hergestellt, so hat sich gezeigt, dass neben der Art des Polymers auch die Partikelgrößenverteilung einen starken Einfluss auf das rheologische Verhalten und die Klebeeigenschaften hat [Do Amaral et al., 2004]. Latexdispersionen haben den Vorteil, dass aus ihnen Pflastermatrizes hergestellt werden können, ohne organische Lösungsmittel zu verwenden, die ein erhöhtes irritierendes und sensibilisierendes Potential auf die Haut haben können und daneben noch eine potentielle Umweltgefährdung darstellen. Allerdings zeigen diese Dispersionen aufgrund ihrer niedrigen Viskosität und hohen Oberflächenspannung das Phänomen, dass sie sich nach dem Auftragen auf der Trägerfolie zusammenziehen. Nur durch den Zusatz von oberflächenaktiven Stoffen (in manchen Fällen kann das auch der Wirkstoff selbst sein) oder durch die Gefriertrocknung der Dispersionen mit folgender Aufnahme in organischen Lösungsmitteln (damit wieder mit allen Vor- und Nachteilen in der Rezeptur vorhanden) kann dieses Problem behoben werden [Lieb et al., 2002; Cilurzo et al., 2008].

Eine häufig als Grundlage für Transdermalpflaster verwendete Gruppe sind Polyacrylate. Sie sind eine Polymergruppe, die zu den Vinylpolymeren gehört. Die Monomere sind Ester, die eine Vinylgruppe enthalten, also zwei C-Atome mit einer Doppelbindung direkt neben der Carbonylfunktion. Ist am α -Kohlenstoff zusätzlich eine Methylgruppe vorhanden, so handelt es sich um (Poly-)Methacrylate.

Die rheologischen Eigenschaften von Pflastermatrizes beeinflussen essentielle Parameter wie Arzneistoffdiffusion in der Matrix, Trageeigenschaften und Klebeeigenschaften. Gutes Haften eines Arzneistoffpflasters auf der Haut und damit ein guter Kontakt zwischen Matrix und SC ist die Grundlage dafür, dass es überhaupt zu einer Arzneistoffpermeation kommen kann [Minghetti et al., 2004; Wokovich et al., 2006]. Die Klebeeigenschaften werden dabei stark von den viskoelastischen Eigenschaften der Pflastermatrix beeinflusst und in der Praxis

werden sog. „pressure-sensitive adhesives“ (PSA), also Matrices, die unter leichtem Druck sich mit einer Oberfläche verbinden, eingesetzt. Das Kleben auf der Oberfläche resultiert teilweise aus der Ausbildung von sekundären Bindungen zwischen spezifischen funktionellen Gruppen von Molekülen der Pflastermatrix und der Oberfläche [Ben Zion, 2007]. Deshalb ist der chemische Aufbau der Polymermatrix so wichtig. Neben Polyacrylaten aus besonderen Monomerkomponenten können nur noch einige Polyvinylether und Ethylen/Vinylacetat Copolymere ohne Zusätze als PSAs eingesetzt werden [Satas, 1989]. Einfluss auf die Klebeeigenschaften nehmen dabei eine ganze Reihe von Parametern; zu den besonders kritischen gehören die Art und Konzentration an Hilfsstoffen (Weichmacher s.o.), die Arzneistoffbeladung, die Dicke der Klebeschicht, ggf. die Beschaffenheit der Trägerfolie und ein eventueller Lösemittelrückstand. Eine weitere wichtige Voraussetzung für das Entstehen einer festen Klebebindung ist eine gute Benetzung der Haut durch die Pflastermatrix, da sich in sehr kurzer Zeit ausreichend feste Wechselwirkungen bilden müssen [Shultz et al., 1994; Martin-Martinez, 2005]. Dies ist nur gegeben, wenn die Oberflächenspannung der Pflastermatrix gleich oder kleiner ist als die der Haut. Für menschliche Haut wurden Oberflächenspannungen von 38 mN m^{-1} [Kenny et al., 1992], sowie von $28\text{-}29 \text{ mN m}^{-1}$, die bei verschmutzter Haut tendenziell höher lagen [Ginn et al., 1968], gefunden. [Maillard-Salin et al., 2000] fanden für mit Wasser gewaschene Haut eine Oberflächenspannung von $38,9 \text{ mN m}^{-1}$ und für mit Aceton gewaschene und damit entfettete Haut $25,3 \text{ mN m}^{-1}$. Bei Kenney et al. zeigte sich eine Zunahme der Werte bis auf 56 mN m^{-1} , wenn die relative Feuchte der Haut und die Temperatur zunahm. Die Oberflächenspannung von gut klebenden Pflastermatrices sollte aus diesem Grund nicht größer sein als der kleinste gefundene Wert von $28\text{-}29 \text{ mN m}^{-1}$. Nur wenn das komplette Pflaster über die gesamte Tragedauer auf der Haut haftet, ist eine maximale und reproduzierbare Arzneistoffaufnahme möglich. Potentiell können unter optimalen Bedingungen auch kleinere und damit ästhetisch besser akzeptierbare Pflaster entwickelt werden [Riedel et al., 1989]. Allerdings sollte nicht nur das Kleben gut sein, sondern es muss auch möglich sein, nach der Applikationszeit das Pflaster ohne Schmerzen wieder vollständig zu entfernen. Aus diesem Grund muss eine geeignete Klebematrix zum einen deformierbar sein, um sich der Hautoberfläche anzupassen und wieder zu entspannen. Für die Entspannung ist ein Abbau der elastisch gespeicherten Energie notwendig, damit sich das Pflaster nicht wieder abhebt. Zum anderen muss sie eine ausreichend hohe Kohäsivität zeigen, da sonst ein rückstandsloses Ablösen nach der Tragedauer kaum gegeben ist. Diese Kohäsivität wird auch als Widerstand der Matrix gegen länger andauernde, kleine Scherkräfte

benötigt, damit es während der Applikationszeit nicht zu einer Verformung oder einem Verrutschen (ähnlich einem Wegfließen) des Pflasters kommt (die sog. „creep resistance“).

Momentan finden sich in den Monographien der verschiedenen Pharmacopoeen zu Transdermalen Pflastern keine Prüfmöglichkeiten bezüglich der Klebeeigenschaften. Für den medizinischen Einsatz sind die zugrunde liegenden Mechanismen noch viel zu wenig verstanden [Shanahan, 2005]. Man verlässt sich bisher auf standardisierte Prüfmethoden der Klebstoffindustrie. Das Problem dabei ist, dass diese Klebstoffe meist eine viel geringere Schichtdicke aufweisen und mit Materialien untersucht werden, welche die Gegebenheiten der menschlichen Haut nicht wiedergeben können. Aus diesem Grund ist es auch noch nicht gelungen, eine solide Korrelation zwischen einem In-vitro-Test und In-vivo-Versuchen zu erhalten [Minghetti et al., 2004]. Eine Gegenüberstellung von klinischen Daten zu den Trageeigenschaften unterschiedlicher auf dem Markt befindlicher TTS zu den Klebedaten, die mit dem im Labor durchgeführten Peel-Test mit Edelstahlträgern gewonnen wurden, zeigte keine Korrelation [Fauth et al., 2002]. Allerdings konnte durch geschickte Auswertung eines anderen in vitro Tests, dem sog. „Probe Tack Test“, eine weitestgehende Korrelation zwischen in vitro und in vivo Daten bei verschiedenen Haftklebstoffen auf Polyacrylatbasis gewonnen werden, die in der Rezepturentwicklung dienlich sein könnte [Gutschke et al., 2010].

Neben dem sehr wichtigen Aspekt der Oberflächenspannung und den viskoelastischen Eigenschaften ist für das Kleben von Polymeren deren Fähigkeit, sich zu bewegen, von entscheidender Bedeutung. Ein lineares Polymer hat eine charakteristische Relaxationszeit (τ), die mit dem Molekulargewicht (M), bzw. der Anzahl an Monomerbausteinen (N) pro Kette, rapide zunimmt (s. Gleichung 3).

Gleichung 3:

$$\tau = \tau_0 \cdot N^a$$

In der Gleichung stellt τ_0 eine mikroskopisch kleine Zeit dar (im Bereich 10^{-10} sec. für Schmelzen) und a ist ein Exponent, der zwischen 3,2-3,4 liegt. Geht man nun davon aus, dass N für die meisten Polymere im Bereich von 10^4 - 10^5 liegt, so errechnet sich eine Relaxationszeit, die in der Größenordnung von Minuten angesiedelt sein kann, bis die Polymerketten nach einer Deformation wieder in Ruhe sind und nicht mehr fließen. Die Fähigkeit der Ketten sich zu bewegen ist für die Diffusion der einzelnen Moleküle im Polymer entscheidend. Zur Untersuchung dieser Vorgänge wurden die verschiedensten Verfahren eingesetzt (u.a. spektroskopische Verfahren mit Röntgen-, Rayleigh- oder Neutronenstrahlen) [Lee, 1991] und zur Beschreibung unterschiedliche Modelle entwickelt,

mit denen allerdings noch nicht uneingeschränkt alle Polymere beschrieben werden können. Neuere Modelle bauen auf der Vorstellung beweglicher Röhren oder der reptilartigen Bewegung von Polymerketten (Reptation Model) auf, die sich im dreidimensionalen Raum nur zwischen fixen Hindernissen bewegen können [De Gennes, 1971].

Neben der Diffusion kann das Reptation Model auch für die Beschreibung der Anfangsklebkraft (eng. tack) angewendet werden. Die Anfangsklebrigkeit ist definiert als die Fähigkeit von zwei Materialien, die für kurze Zeit unter leichtem Druck zusammengekommen sind, der Separation zu widerstehen [Hamed, 1981]. Dabei wird zwischen dem Kleben von gleichen Materialien untereinander und unterschiedlichen Materialien aneinander unterschieden. Laut Definition handelt es sich nur um ein sog. PSA (pressure-sensitive-adhesive s.o.), wenn es bei Raumtemperatur Anfangsklebrigkeit zeigt [Satas, 1999]. Auch die Anfangsklebkraft $\sigma(t)$ ist wie die Relaxationszeit vom Molekulargewicht bzw. der Anzahl an Monomerbausteinen (N) pro Kette, abhängig, wobei t die Kontaktzeit darstellt (Gleichung 4).

Gleichung 4:

$$\sigma(t) \sim t^{1/4} \cdot N^{-1/4}$$

Neben dem Molekulargewicht werden die Diffusion im Polymer und die Anfangsklebkraft von weiteren Faktoren wie den inter- und intramolekularen Wechselwirkungen bestimmt. Hier zu nennen sind van der Waals-Kräfte, London-Kräfte, Dipol-Dipol- und Säure-Base-Wechselwirkungen, sowie Wasserstoff- und ionische Bindungen. Je nach Aufbau des Polymers kann es auf diese Weise bei gleichem Molekulargewicht zu Polymeren mit sehr unterschiedlichen Eigenschaften kommen. Hier kommt wieder der bereits erwähnte Einfluss von Zusätzen zum Tragen, da diese die genannten Bindungen verstärken oder abschwächen können.

Sehr entscheidend für die Eigenschaften von Polymeren ist, wie bereits erwähnt, die Anzahl an Monomeren, die ein Polymermolekül aufbaut, und ob es sich um ein lineares oder quervernetztes Polymer handelt. Je nach Aufbau kommt es zu Polymeren, deren Ketten sich leicht gegeneinander verschieben können oder zu Polymeren, deren Polymermoleküle sehr starr an ihrem Platz fixiert sind. Dies führt im ersten Fall zu weichen und im zweiten Fall zu harten Polymeren. Die Methylgruppe der Methacrylate sorgt beispielsweise für eine geringere Beweglichkeit der Ketten und führt damit zu härteren Polymeren. So ist Poly-Methylacrylat bei Raumtemperatur eine gummiartige Substanz und Poly-Methyl-Methacrylat ein klarer, glasharter Feststoff.

Manche Polymere sind nach einer Deformation in der Lage, sich wieder in ihre Ausgangsform zurückzuformen. Diese Art von Polymeren nennt man Elastomere. Der Grund

für dieses Verhalten ist ein Entropie-Effekt. Wird das Polymer, dessen Ketten in Ruhe ohne jegliche Ordnung vorliegen, deformiert, so stellt sich dadurch ein gewisser Ordnungsgrad ein (im Extremfall liegen die Polymerketten unter der Deformation parallel und damit sehr geordnet vor). Wird die von außen wirkende Kraft wieder weggenommen, so kann die Entropie wieder wirken und die Ketten kehren in ihren ungeordneten Zustand zurück. Kommt es zu einer kompletten Rückdehnung, so spricht man von elastischem Verhalten, welches mit dem Hookschen-Gesetz beschrieben werden kann (Gleichung 5). Es beschreibt den streng linearen Zusammenhang zwischen einer einwirkenden Belastung (σ ; Zug- oder Dehnspannung mit dem Kraftvektor senkrecht zur Kontaktfläche) und der resultierenden elastischen Verformung (ε ; Dehnung), für ein Material mit dem Elastizitätsmodul E . Mithilfe von Oszillationsmessungen sind die Zusammenhänge zwischen Verformung und Rückdehnung wie in Gleichung 6 dargestellt zugänglich, wo G das Schubmodul, σ die Schubspannung mit dem Kraftvektor parallel zur Scherebene und γ die Deformation ist.

Gleichung 5:

$$E = \sigma / \varepsilon \text{ oder } \sigma = E \cdot \varepsilon$$

Gleichung 6:

$$G = \sigma / \gamma \text{ oder } \sigma = G \cdot \gamma$$

Gleichung 7:

$$\eta = \sigma / \dot{\gamma} \text{ oder } \sigma = \eta \cdot \dot{\gamma}$$

Kommt es zu gar keiner Rückdehnung, wird die eingetragene Energie also in Form von Wärme abgegeben, so handelt es sich um idealviskose Systeme, die sog. Newtonschen Flüssigkeiten, die mit Gleichung 7 beschrieben werden können. Hier ist die Viskosität η proportional zum Quotienten aus Schubspannung (σ , häufig auch als τ bezeichnet) und Scherrate bzw. Schergefälle ($\dot{\gamma} = dv / dh$; häufig auch als D bezeichnet). Die meisten Polymere sind viskoelastisch, sie haben also viskose und elastische Anteile. Dies kann mit dem Maxwell-Modell beschrieben werden, bei dem ein Hookscher elastischer Feststoff (Feder) mit einer Newtonschen Flüssigkeit (Dämpfer) in Reihe gekoppelt ist. Bei einer kurzen Belastung reagiert das System wie ein Hookscher Feststoff und bei anhaltender Belastung wie eine Newtonsche Flüssigkeit. Anders verhält es sich beim (Kelvin-)Voigt-Modell, bei dem die Feder und der Dämpfer parallel geschaltet sind. Theoretisch geht in beide Modelle die gleiche Relaxationszeit λ (ähnlich der charakteristischen Relaxationszeit τ) ein, die den Quotienten aus der Viskosität η und dem Schubmodul G darstellt. Allerdings zeigen die meisten viskoelastischen Materialien mehrere Relaxationszeiten und die beiden dargestellten Modelle reichen nicht aus, solche Systeme vollständig zu beschreiben.

Wird bei Oszillationsmessungen ein Hookscher Feststoff einer oszillierenden Schubspannung ausgesetzt, so kommt es zu einer sinusförmigen, oszillierenden Deformation, die mit der Schubspannung in Phase ist. Wird eine Newtonsche Flüssigkeit dieser Schubspannung ausgesetzt, so ist die resultierende Deformation genau um 90° verschoben. Für viskoelastische Materialien liegt der Phasenwinkel δ zwischen Schubspannung und Deformation immer zwischen 0 und 90° und ist abhängig von der Beziehung zwischen Oszillationsfrequenz und der Relaxationszeit des untersuchten Materials.

Für Materialien in ihrem linear-viskoelastischen Bereich kann ein komplexes Modul $G^*(\omega)$ angegeben werden, das von der Scheramplitude (in diesem Bereich) unabhängig ist. Dies ist in einem Amplitudensweep am linearen Verlauf zu erkennen. Die absolute Größe und der Phasenwinkel dieses Moduls sind im linear-viskoelastischen Bereich nur von der Oszillationsfrequenz abhängig. Das komplexe Modul besteht aus einem realen G^I und aus einem imaginären Teil G^{II} (Gleichung 8) [Phan-Thien, 2001]. Der reale Part wird als Speichermodul oder elastisches Modul und der imaginäre als Verlustmodul oder viskoses Modul bezeichnet. Sie sind jeweils wieder von der Oszillationsfrequenz abhängig. Anschaulich kann dieses folgendermaßen dargestellt werden: Wird bei Oszillationsversuchen mit einem Platte-Platte-System die Deformation an der einen Platte und die resultierende Schubspannung an der anderen Platte aufgezeichnet, so werden sich, solange gewisse Deformationslimits nicht überschritten werden, zwei sinusförmige Kurven ergeben, die etwas gegeneinander versetzt sind. Die Schubspannungskurve kann theoretisch in einen Teil, der mit der Deformationskurve in Phase ist und einen versetzt verlaufenden Teil aufgespalten werden. Der Teil, der in Phase ist, ist proportional zur aktuellen Deformation und ist mit G^I , also dem Speichermodul, identisch. Es ist also der Teil, der für die elastische Verformung des Materials verantwortlich ist. Der versetzt laufende Teil ist mit der Deformationsrate in Phase und entspricht dem Verlustmodul G^{II} . Im Gegensatz zum Speichermodul ist G^{II} nicht vom Ausmaß der Deformation abhängig, sondern von der Deformationsrate, während G^I sein Maximum bei maximaler Auslenkung hat und beim Nulldurchgang (höchste Deformationsrate) auch einen Wert von Null annimmt.

Liegt G^I höher als G^{II} , so handelt es sich meist um eine Netzwerkstruktur mit sekundären Bindungen (Wasserstoffbindungen, Van der Waals-Kräfte, London-Kräfte und Dipol-Dipol-Wechselwirkungen). Wird die Amplitude und damit die Belastung der Probe bei gleicher Frequenz erhöht, so kommt es bei diesen Systemen zu einem Anstieg von G^{II} und einer Abnahme von G^I . Liegt G^I niedriger als G^{II} , so handelt es sich meist um ein physikalisches Knäuel, ohne stärkere sekundäre Bindungen [Callens et al., 2003]. Eine Zwischenstellung

nehmen Polymere mit flexiblen, linearen Molekülen ohne stärkere sekundäre Bindungen ein, die sehr lange Ketten haben und deshalb in sich verhakende Schleifen bilden [Dahlquist, 1989].

Gleichung 8:

$$G^* = G^I + iG^{II}$$

Gleichung 9:

$$J^* = J^I + iJ^{II}$$

Gleichung 10:

$$\eta^* = \eta^I + i\eta^{II}$$

Gleichung 11:

$$\tan \delta = G^{II} / G^I$$

Gleichung 12:

$$J(t) = \gamma / \sigma$$

Das Reziproke des komplexen Moduls G^* ist die komplexe Nachgiebigkeit $J^*(\omega)$ (engl. compliance), die sich auch in einen realen und einen imaginären Teil aufspaltet (Gleichung 9). Ebenso verhält es sich mit der komplexen Viskosität $\eta^*(\omega)$ (Gleichung 10). Der Quotient zwischen dem Verlustmodul und dem Speichermodul ist der Tangens des Phasenwinkels und wird auch Verlusttangens genannt (Gleichung 11). Die Auftragung von $\tan \delta$ gegen die Winkelfrequenz ω ist sehr hilfreich zur Visualisierung von Vorgängen in viskoelastischen Systemen. Führt man einen Frequenz-Sweep durch, so kann es bei zunächst gelartigen Proben bei ansteigender Frequenz dazu kommen, dass das Speichermodul so weit abnimmt, dass es kleiner wird als das Verlustmodul. In dem Moment, wo sie gleich groß sind, δ also genau 45° hat, erreicht $\tan \delta$ damit sein Maximum (am sog. Sol/Gel-Übergang), um danach wieder abzufallen.

Oszillationsmessungen sind nützlich für Materialien mit kurzen Relaxationszeiten, die in der Größenordnung der Oszillationsperiode liegen. Bei der praktischen Anwendung ist zu beachten, dass Proben, die sich bei den verwendeten Messbedingungen nicht im viskoelastischen Bereich befinden, nicht ausgewertet werden können, da keine definitive Aussage über ihr Verhalten möglich ist. Das Arbeiten im viskoelastischen Bereich ist auch deshalb bei Experimenten von großer Bedeutung, da mehrere Untersuchungen an derselben Probe in Folge stattfinden können. Wird der viskoelastische Bereich überschritten, so kommt es zu einer Zerstörung der Probenstruktur und damit zu einer Verfälschung der Ergebnisse der Folgemessungen. Ein weiterer einzuhaltender Faktor bei Durchführung von rheologischen Messungen ist die Temperierzeit, da die Dauer der Kontaktzeit zwischen Matrix und Substrat

einen zeitabhängigen Einfluss auf die Festigkeit der entstehenden Klebebindung hat [Gal und Nussinovitch 2009]. Diese beeinflusst wiederum die rheologischen Eigenschaften der Probe (je schwächer die Bindung, desto ungleichmäßiger die gemessenen Werte).

Für Materialien mit längeren Relaxationszeiten, oder bei Versuchen, bei denen man gezielt den linear-viskoelastischen Bereich verlassen möchte, können länger andauernde Versuche, wie Kriechversuche oder Versuche bei sehr niedrigen Frequenzen, geeigneter sein. Beim Kriechtest wird die Probe einer konstanten Schubspannung ausgesetzt und die Deformation gegen die Zeit registriert. Die Kriechnachgiebigkeit $J(t)$ ist dabei der Quotient aus Deformation und Schubspannung und ist eine Funktion der Zeit, die seit Anlegen der Schubspannung vergangen ist (Gleichung 12). Das Voigt-Modell würde für diesen Versuch eine Kriech-Nachgiebigkeit ergeben, die bei null beginnt und sich asymptotisch einer konstanten Deformation annähert, die auch Gleichgewichtsdeformation (engl. equilibrium strain) genannt wird. Dem gegenüber würde das Maxwell-Modell erst eine starke Deformation erwarten lassen, die nach einer gewissen Zeit in eine konstante Deformation pro Zeit übergehen würde [Krieger, 1991]. Die tatsächlichen Ergebnisse liegen meist zwischen diesen beiden theoretischen Verläufen.

Die oben beschriebenen Eigenschaften eines Polymers werden stark durch Zusätze beeinflusst. Werden Weichmacher, bei denen es sich meist um niedermolekulare Stoffe handelt, einem Polymer zugesetzt, so kommt es zu einer Interaktion von diesen mit den Polymerketten, wodurch sich die Anzahl an Interaktionspunkten zwischen den Polymerketten reduziert [Aulton und Abdul-Razzak, 1981]. Meist werden sekundäre Bindungen, wie Wasserstoffbrücken, durch den Weichmacher quasi übernommen. Die Bindung besteht dann nicht mehr zwischen den Polymerketten, sondern zwischen einer Polymerkette und dem Weichmachermolekül [Feldstein et al., 2001, 2007]. Dieses führt zu einer niedrigeren Glasübergangstemperatur der Mischung und zu einer höheren Flexibilität von daraus hergestellten Filmen. Außerdem ändern sich Faktoren wie die Wasserdampfdurchlässigkeit und die Löslichkeit, sowie der Diffusionskoeffizient von eingearbeiteten Arzneistoffen [Lin et al., 1995]. Durch die genannten Effekte der Weichmacher werden auch die Klebeeigenschaften beeinflusst.

Die eingesetzten Zusatzstoffe führen aber nicht in allen Fällen zu einer Erweichung der Filme. [Lim et al., 2006b] haben gezeigt, dass der Zusatz von Limonen zu einem Gel aus Dibutyl-lauroylglutamid und Propylenglykol zu einer festeren Gelstruktur führt. Diese wird durch Zugabe des Wirkstoffes Haloperidol nicht weiter beeinflusst. Hier muss es also zur Ausbildung festerer Bindungen im Polymer durch den Zusatzstoff kommen.

2.3.3 Pflaster-Typen

Aufgebaut sind Therapeutische Pflaster allgemein aus einer für den Arzneistoff undurchlässigen Abdeckfolie, einem Arzneistoffvorrat (Reservoir), einem Kontrollelement, welches die Wirkstoffzufuhr zur Haut reguliert, einer (druckempfindlichen) Haftschrift und einer abziehbaren Schutzfolie. In modernen Systemen können mehrere Funktionen von ein und derselben Schicht erfüllt werden.

Eingeteilt werden Pflaster in Systeme, deren Freigabe über eine Membran oder durch eine Matrix kontrolliert wird.

Systeme mit **membrandiffusionskontrollierter Freigabe** enthalten eine Steuermembran, mit deren Hilfe die freigesetzte Arzneistoffmenge aus dem Reservoir kontrolliert wird. Diesem Typ gehörte auch das erste von der FDA zugelassene Transdermalpflaster an (1979 Transderm Scop[®] Patch). Die Kontrollmembran soll idealerweise die Arzneistofffreigabe aus dem System vollständig kontrollieren. Diese künstliche Membran ist aber nur schwerlich, in manchen Fällen auch gar nicht, 100%-ig als Abgabe-Kontrollelement wirksam, da der Absorptionsprozess normalerweise durch das SC mit beeinflusst wird. Die Permeation durch die Kontrollmembran verläuft nach dem abgewandelten 1. Fickschen Diffusionsgesetz (Gleichung 1) [Barry, 1993, Gupta et al., 1993]. Eine Verletzung der Steuermembran kann zu einer schlagartigen Freisetzung einer großen Arzneistoffmenge führen, dem sog. „Dose dumping“, wodurch es zu schweren Intoxikationen und auch Todesfällen kommen kann [FDA, 2005]. Ein weiterer Nachteil dieser Systeme ist, dass das Arzneistoffreservoir häufig flüchtige Bestandteile enthält. So konnte gezeigt werden, dass sich über die Zeit z.B. Alkohol etwas verflüchtigt, was zu einer Aufkonzentration des Arzneistoffs besonders in den Randbereichen führt [Prodduturi et al., 2009]. Dies könnte im schlimmsten Fall zu veränderten Permeationsraten führen.

Bei den **matrixkontrollierten Freigabesystemen** stellt die Matrix selbst das Arzneistoffreservoir dar, in dem der Arzneistoff suspendiert, gelöst oder an Träger gebunden vorliegt. Aufgrund dieses Aufbaus sind diese Systeme gegen ein „Dose dumping“ geschützt. Die Freigabe erfolgt aus diesen Systemen, wenn der Arzneistoff überwiegend suspendiert vorliegt, nach dem Quadratwurzelgesetz von Higuchi (Gleichung 13) [Higuchi, 1961]. Es beschreibt mathematisch, wie während der Freigabe des Arzneistoffes über die Zeit eine Verarmungszone entsteht, und die Konzentrationsgrenze, ab der noch größere Wirkstoffmengen vorliegen, in das Innere der Matrix wandert. Damit wird die Schicht, durch die der Arzneistoff bis zur vollständigen Freigabe hindurchdiffundieren muss, immer größer. Der in Gleichung 13 angegebene Geschwindigkeitskoeffizient (k_r) ist dabei vom

Diffusionskoeffizienten, der Sättigungslöslichkeit, der Anfangsmasse des Arzneistoffes und dem Volumen der Matrix abhängig. dM_f / dt ist die freigesetzte Arzneistoffmenge zur Zeit t und A die effektive Diffusionsoberfläche [Stricker, 1987]. Trägt man die freigesetzte Arzneistoffmenge gegen die Wurzel der Zeit auf, so ergibt sich eine Gerade.

Gleichung 13:

$$dM_f / dt = 0,5 \cdot k_r \cdot A \cdot t^{-0,5}$$

Aus dieser Gleichung ist ersichtlich, dass die freigesetzte Arzneistoffmenge zur Wurzel der Zeit proportional ist (Wurzel-t-Kinetik). Eine Ausnahme bilden solche Matrixsysteme, bei denen zum Erhalt des konstanten Diffusionsflusses höhere Wirkstoffkonzentrationen zu tieferen Polymerschichten hin eingesetzt werden [Kuhland, 1997].

Eine Weiterentwicklung der matrixkontrollierten Systeme sind die **Drug-In-Adhesive-Systeme**. Sie bestehen nur aus einer Backing-Folie, einem Release-Liner und der dazwischen liegenden Pflastermatrix. Hier sind der Arzneistoff und die weiteren Zusätze direkt in die Klebmatrix eingearbeitet und die Matrix übernimmt alle Aufgaben des Pflasters, wie die Arzneistofffreigabe an die Haut und ggf. Beeinflussung des SC, das Kleben auf der Haut und die Kohäsivität des Pflasters. Pflaster diesen Typs sind meist recht dünn, was sich positiv auf die Patienten-Compliance auswirkt. Die einfache Verarbeitung macht sie wirtschaftlich und die Permeation wird meist durch die Haut und nicht durch das Pflaster gesteuert. Viele der neu in den Markt eingeführten Transdermalpflaster gehören dem Drug-In-Adhesive-Typ an.

Eine Zwischenstellung zwischen den Pflastern und den üblichen halbfesten Zubereitungen zur dermalen Applikation stellen arzneistoffhaltige Polymerlösungen dar, die auf die Haut aufgebracht werden und dort einen Film bilden [Misra et al., 1996; Schroeder et al., 2006].

3 Material und Methoden

3.1 Material

3.1.1 Polymere

Für die Untersuchungen standen vier Polymere zur Verfügung, die am Institut für Technische Chemie, Lehrstuhl für Makromolekulare Chemie der Technischen Universität Braunschweig durch Diplom-Chemiker Dr. A. Kundratek synthetisiert wurden [Kundratek, 2006, 2007]. Es handelt sich dabei jeweils um lineare Polymere aus Acrylat- bzw. Methacrylatderivaten. Die Besonderheit dabei ist, dass die Methacrylatderivate jeweils eine Aminosucker-Komponente enthalten, welche aus nachwachsenden Rohstoffen gewonnen wurde und starke Auswirkungen auf die physiko-chemischen Eigenschaften der Polymere hat. Durch Variation der Monomere und ihrer jeweiligen Anteile wurden folgende Polymere hergestellt:

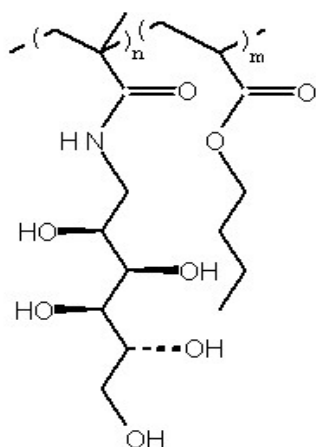


Abbildung 3.1: AK3 und 4 bzw. MAG-BuA1/2

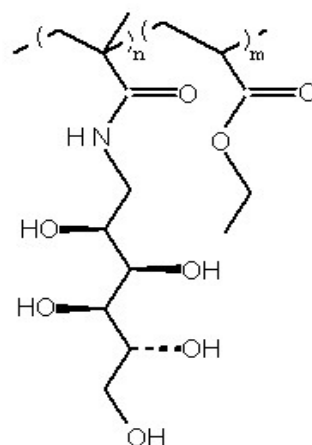


Abbildung 3.2: AK10 und 11 bzw. MAG-EA1/2

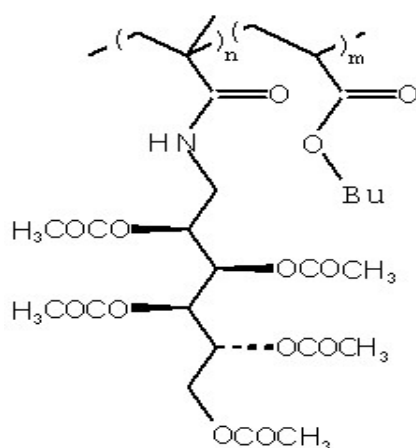


Abbildung 3.3: AK16 bzw. AcMAG-BuA

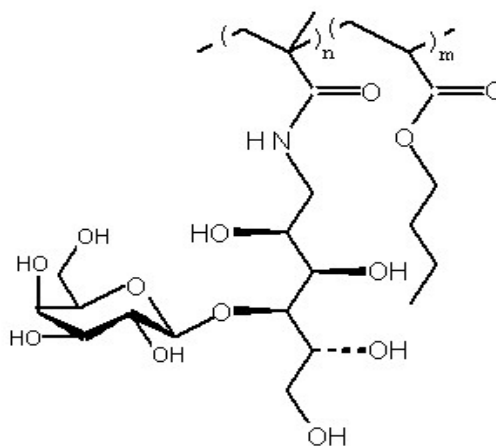


Abbildung 3.4: AK19 bzw. MAL-BuA

AK3 und AK4 sind Copolymere aus Butylacrylat (BuA) und 1-Desoxy-1-methacrylamidoglucitol (MAG) (Abbildung 3.5) im Verhältnis 54,8:45,2 (m/m) bzw. 70,2:29,8 (mol-%/mol-%) im Fall von AK3 mit 30% (m/m) nachwachsendem Rohstoff (NR) sowie bei AK4 im Verhältnis 55,1:44,9 (m/m) bzw. 70,4:29,6 (mol-%/mol-%) mit 29,8% (m/m) NR. Für ein besseres Verständnis werden die Polymere im Folgenden nach ihren Monomerbestandteilen benannt. AK3 wird zu **MAG-BuA1** und AK4 zu **MAG-BuA2**. Beide Polymere sind klar, fest und krümelig und haben einen berechneten logP von ca. -18,5.

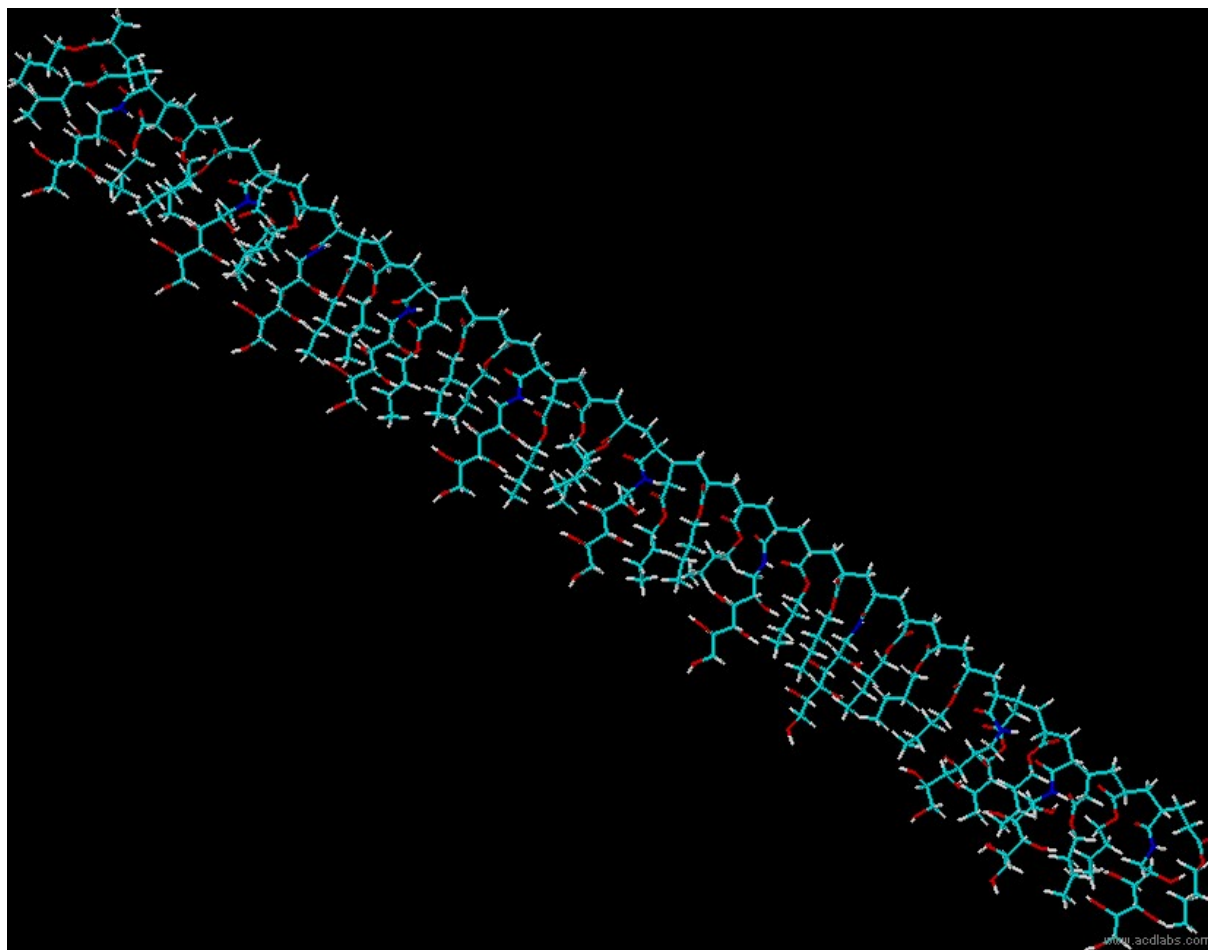


Abbildung 3.5: 3D-Struktur von MAG-BuA1 und 2

AK10 und AK11 sind Copolymere aus Ethylacrylat (EA) und MAG, AK10 im Verhältnis 76,4:23,6 (m/m) bzw. 89,0:11,0 (mol-%/mol-%) mit 15,6% (m/m) NR und AK11 im Verhältnis 72,9:27,1 (m/m) bzw. 87,0:13,0 (mol-%/mol-%) mit 18,0% (m/m) NR (Abbildung 3.6). Im Folgenden wird AK10 als **MAG-EA1** und AK11 als **MAG-EA2** bezeichnet. Beide Polymere sind klar, leicht gelblich und fließen mit der Zeit zu einer kohärenten, festen und wenig klebrigen Masse zusammen, die sich mit einer Schere schneiden lässt. Sie haben einen berechneten logP von 9,4.

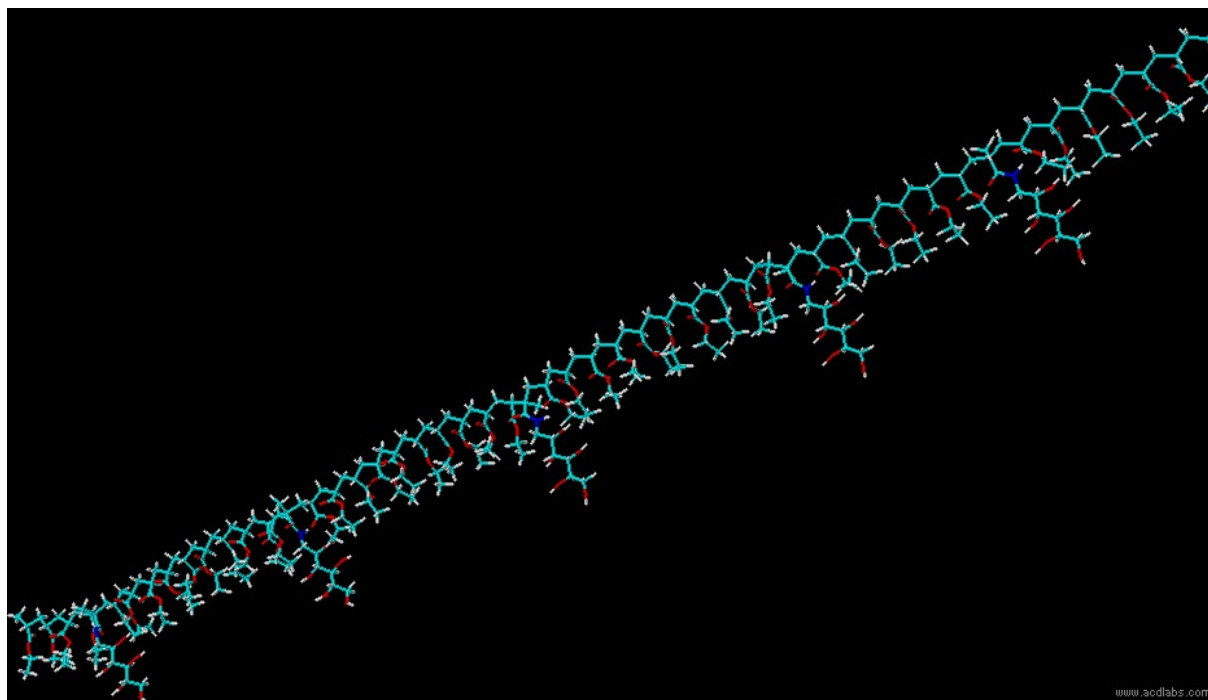


Abbildung 3.6: 3D-Struktur von MAG-EA1 und 2

AK16 ist ein Copolymer aus BuA und Penta-O-acetato-1-desoxy-1-methacrylamido-glucitol (AcMAG) im Verhältnis 51,6:48,4 (m/m) bzw. 79,3:20,7 (mol-%/mol-%) mit 39,5% (m/m) NR und wird im Folgenden als **AcMAG-BuA** bezeichnet (Abbildung 3.7). Die Substanz ist klar und bei -25°C krümelig. Bei Raumtemperatur fließt sie schnell zusammen und bildet eine klare, feste und wenig klebrige Masse, die sich nur schwer verarbeiten lässt. Der berechnete logP ist 25,6.

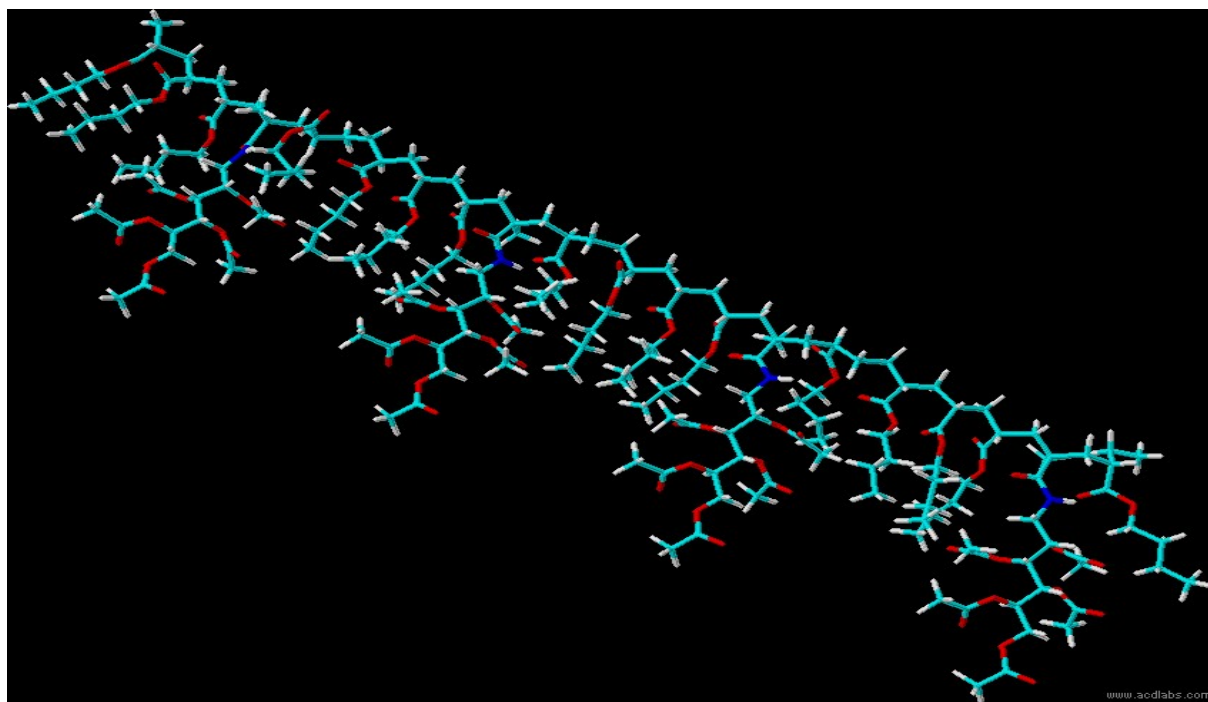


Abbildung 3.7: 3D-Struktur von AcMAG-BuA

AK19 ist ein Copolymer aus BuA und 1-Desoxy-1-methacrylamido-lactitol (MAL) im Verhältnis 73,9:26,1 (m/m) bzw. 90,1:9,9 (mol-%/mol-%) mit 20,8% (m/m) NR und wird im Folgenden als **MAL-BuA** bezeichnet (Abbildung 3.8). Das Polymer ist klar, leicht gelblich und fließt wie die Polymere MAG-EA1 und 2 mit der Zeit zu einer kohärenten, festen und wenig klebrigen Masse zusammen, die sich mit einer Schere schneiden lässt. MAL-BuA hat mit 30 den höchsten berechneten logP-Wert von den vier Polymer-Typen. Die Lactitol-Komponente ist zwar deutlich hydrophiler, als die acetylierte Glucitol-Komponente des AcMAG-BuA, allerdings ist ihr Anteil im Polymer deutlich geringer, als bei dem anderen Polymer, was den hohen logP-Wert bedingt.

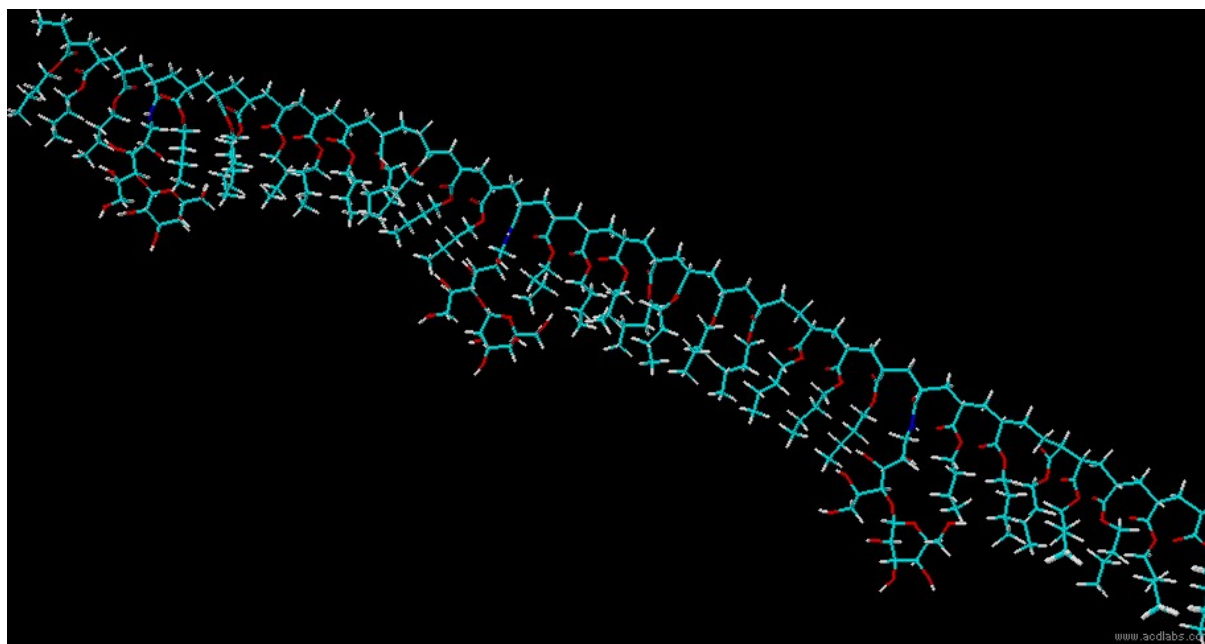


Abbildung 3.8: 3D-Struktur von MAL-BuA

3.1.2 Arzneistoffe

In der vorliegenden Arbeit wurde mit Diclofenac-Natrium und Lidocain gearbeitet, welche beide in unterschiedlichen topischen Darreichungsformen bereits auf dem Markt verfügbar sind. Beide Substanzen eignen sich neben ihren üblichen Indikationsfeldern in gleichem Maße, um die beim Legen von (venösen) Zugängen entstehenden Schmerzen zu lindern [Agarwal et al., 2007].

Diclofenac-Natrium Ph. Eur. 4.00 (Caesar & Lorentz GmbH, D-Hilden) ist sowohl in die Indikationsgruppe der Analgetika als auch der Antirheumatika und Antiphlogistika einzuordnen. Auf dem deutschen Markt befindet sich zur Zeit eine große Zahl an Cremes und Gelen mit unterschiedlichen Permeationseigenschaften.

CAS-Nr.: 15307-79-6 $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ Schmelzpunkt : 283-285°C [Ph. Stoffliste 2008]

Löslichkeit: praktisch unlöslich in Diethylether, schwer löslich in Aceton, wenig löslich in Wasser, löslich in Ethanol, leicht löslich in Methanol. Verteilungskoeffizient log P der freien Säure ist 4,51 [Avdeef et al. 1998] bzw. 4,06 (berechnet). pKs der freien Säure:4

Lidocain Ph. Eur. (Oskar Tropitzsch, D-Marktrewitz) ist ein Lokalanästhetikum vom Amid-Typ, das auch als Klasse Ib-Antiarrhythmikum eingesetzt wird. In den USA ist es als LIDODERM® Patch mit der Indikation postherpetische Schmerzen zugelassen. In Deutschland sind lediglich Cremes und Gele auf dem Markt mit den Indikationen Hautjucken bzw. vor kleinen chirurgischen Eingriffen und Injektionen. Bei dem auf dem Markt befindlichen EMLA® PFLASTER handelt es sich genau genommen nicht um ein Pflaster, sondern um eine Klebefolie mit einem Fleece, das mit einer halbfesten lidocainhaltigen Zubereitung getränkt ist.

CAS-Nr.: 137-58-6 $C_{14}H_{22}N_2O$ Schmelzpunkt: 68-69°C [Ph. Stoffliste 2008]

Löslichkeit: unlöslich in Wasser, löslich bis sehr leicht löslich in Ethanol, Diethylether, Chloroform und Ölen. Verteilungskoeffizient log P 2,26 [Strichartz et al. 1990] bzw. 2,36 (berechnet) und einem pKs von 8,01.

3.1.3 Hilfsstoffe

Ascorbinsäure (Vitamin C) (Carl Roth GmbH + Co KG, D-Karlsruhe), pKs 4,2

α -Tocopherolacetat (Vitamin E-Acetat, in der Arbeit als Vit.E bezeichnet, obwohl es sich um das Provitamin handelt) (Caesar & Loretz GmbH, D-Hilden)

Bernsteinsäure (Sigma Aldrich, D-Steinheim), pKs₁ 4,17, pKs₂ 5,64

Eudragit RL PO (Röhm GmbH, D-Darmstadt)

Glycerol (Henry Lamotte GmbH, D-Bremen)

Glyceroltriacetat (Triacetin) (Caesar & Loretz GmbH, D-Hilden)

Harnstoff (Bestand Pharmazeutische Technologie, TU-BS)

Isopropylmyristat (Unichema Chemiegesellschaft mbH, D-Emmerich)

Methanol HPLC-Grade (Fisher Scientific, UK-Loughborough)

PBS Tablets, without calcium and without magnesium (ICN Biomedicals, USA-Aurora)

Polyethylenglykol 300 (Bestand Pharmazeutische Technologie, TU-BS)

Propylenglykol (Sigma Aldrich, D-Steinheim)

Tributylacetylcitrat (MERCK-Schuchardt, D-Hohenbrunn)

Triethylcitrat (Fluka Chemie AG, CH-Buchs)

Triethylenglykol p.a. (MERCK-Schuchardt, D-Hohenbrunn)

Zitronensäure Ph. Eur. 5.5 (Caesar & Loretz, D-Hilden), pKs₁ 3,13, pKs₂ 4,76, pKs₃ 6,4

3.1.4 Verbrauchsmaterialien und Puffersubstanzen für die HPLC

Acetonitril HPLC-Grade (Fisher Scientific, UK-Loughborough)

Essigsäure Rotipuran 100% p.a (Carl Roth GmbH + Co KG, D-Karlsruhe)

Triethylamin p.a. (MERCK-Schuchardt, D-Hohenbrunn)

Wasser: Reinstwasser aus einer EASYpure LF-Anlage (Barnstead Thermolyne, USA-Dubuque)

3.1.5 Handelspräparate

Voltaren® Emulgel®: Wirkstoff: Diclofenac-Diethylamin 1,16%; Weitere Bestandteile: Acrylsäurepolymerisat, Capryl-/Caprinsäure-Fettalkoholester, Cetomacrogol, Diethylamin, 2-Propanol, Paraffin, Parfumcreme, Propylenglycol, gereinigtes Wasser.

Voltaren® Wirkstoffpflaster: Wirkstoff: Diclofenac Epolamin entsprechend 1% Diclofenac-Natrium; Weitere Bestandteile: Gelatine, Povidon (K90), Sorbitol-Lösung 70%, weißer Ton, Titandioxid, Propylenglykol, Methyl-4-hydroxybenzoat, Propyl-4-hydroxybenzoat, Natriumedetat, Weinsäure, Aluminiumglycinat-dihydroxid, Carmellose-Natrium, Polyacrylsäure-Natrium, Butan-1,3-diol, Polysorbat 80, Dalin-PH-Parfüm, gereinigtes Wasser. Unverwebtes Polyesterstützgewebe, Polypropylenfilm.

arthrex® Schmerzgel: Wirkstoff: Diclofenac-Natrium 1%; Weitere Bestandteile: Hypromellose, Macrogolglycerolcocoate, 2-Propanol, Propylenglycol, gereinigtes Wasser.

EMLA® Creme: Wirkstoffe: Lidocain 2,5% und Prilocain 2,5% bestimmt als 5% Lidocain; Weitere Bestandteile: Poly(oxyethylen)-54-hydriertes-rizinusöl, Carbomer 974P, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), gereinigtes Wasser.

EMLA® PFLASTER wirkstoffhaltiges Pflaster: Wirkstoff: Lidocain 2,5% und Prilocain 2,5% bestimmt als 5% Lidocain; Weitere Bestandteile: Poly(oxyethylen)-54-hydriertes-rizinusöl, Carbomer 974P, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), gereinigtes Wasser, Cellulosepulver, Polyethylen, Poly(acrylamid-co-isooctylacrylat), gebleichte Trennfolie beschichtet mit Polyethylen und silikonisiert.

Anaesthecomp® N Gel: Wirkstoffe: Lidocain-HCl 2% und Diphenhydramin-HCl 1,2%; Weitere Bestandteile: Propylenglycol, Hyetellose, Gereinigtes Wasser, Kaliumsorbat.

Lidesthesin® Salbe 5%: Wirkstoff: Lidocain-HCl 5%; Weitere Bestandteile: Cetylstearylalkohol, Kaliumsorbat, Macrogol(21)stearylether, Dickflüssiges Paraffin, Dimeticon 100, Gereinigtes Wasser.

Transtec® Placebo: Wirkstoff: keiner; Weitere Bestandteile: Adhäsive Matrix, die normalerweise Buprenorphin enthält: ([*(Z)*-Octadec-9-en-1-yl]oleat, Povidon K90, 4-

Oxopentansäure, Poly[acrylsäure-co-butylacrylat-co-(2-ethylhexyl)acrylat-co-vinylacetat] (5:15:75:5), vernetzt, Adhäsive Matrix (immer ohne Buprenorphin): Poly[acrylsäure-co-butylacrylat-co-(2-ethylhexyl)acrylat-co-vinylacetat] (5:15:75:5), vernetzt, Trennfolie zwischen den beiden adhäsiven Matrices mit/ohne Buprenorphin: Poly(ethylenterephthalat)-Folie, Abdeckgewebe (rückseitig): Poly(ethylenterephthalat)-Gewebe, Abdeckfolie (vorderseitig/die adhäsive normalerweise Buprenorphin enthaltende Matrix abdeckend)(wird vor der Anw. Des Pflasters entfernt): Poly(ethylenterephthalat)-Folie, silikonisiert, einseitig mit Aluminium beschichtet.

Testoderm®-TTS Placebo: Ethylenvinylacetat-Copolymer, Abdeckfolie: Polyesterfilm mit Fluorocarbondiacrylat oder Silikon beschichtet, Abdeckgewebe (rückseitig): Polyester-Vliesstoff, Polyisobutylen, kolloidales Siliciumdioxid.

3.2 Methoden

3.2.1 Herstellung der Rezepturen

Da nur geringe Mengen der Polymere zur Verfügung standen, musste eine Methode entwickelt werden, mit der sehr kleine Ansätze bedarfsgerecht hergestellt werden konnten. Dazu wurde folgender Apparativer Aufbau verwendet:

Die perforierte, flache Seite eines Sterilfilters (Durchmesser der perforierten Fläche 4,1cm) wurde mit einer Vakuumpumpe verbunden und in eine Halterung eingebaut. Die vier Füße der Halterung konnten herausgeschraubt werden, um die Oberfläche waagrecht zu stellen, was mit einer Wasserwaage vor jeder Herstellung überprüft wurde.

Mit dieser Apparatur konnten kreisrunde Folien-Stanzlinge (silikonisierte PET-Folie; Durchmesser 5,65cm), die, da die Folie Rollenware war, sich immer etwas wölbten, angesaugt werden, wodurch sie exakt waagrecht lagen.

Zur Herstellung der Rezepturen wurden jeweils 700mg Pflasterbestandteile in ein 5ml Rollrandglas eingewogen und in 2ml Methanol gelöst. Diese Lösung wurde auf die angesaugte Folie ausgegossen. Da der Folienrand über den Rand der ansaugenden Fläche etwas überstand, blieb die Lösung aufgrund ihrer Oberflächenspannung auf der Folie ohne überzufließen.

Je nach Rezeptur dauerte es 5-15 Minuten, bis so viel Methanol verdunstet war, dass die Pflastermatrix deutlich viskoser geworden war. In diesem Zustand konnte das Pflaster dann von der Ansaugapparatur abgenommen und mit zweiseitigem Klebeband auf waagrecht ausgerichtete Glasplatten aufgeklebt werden. Nach einer Trocknungszeit von sieben Tagen

bei normalen Raumbedingungen konnten die fertigen Pflaster für die verschiedenen Untersuchungen eingesetzt werden.

3.2.2 Isolierung, Präparation und Lagerung des humanen Stratum corneums

Zur Isolierung des humanen Stratum corneums (SC) wurden ausschließlich abdominale Hautspenden von gesunden Frauen unterschiedlichen Alters verwendet. Zur Verfügung gestellt wurden sie aus der plastischen Chirurgie der Klinik Campestrasse in Braunschweig und von Dr. Schmidt (Arzt für Gynäkologie und Geburtshilfe) aus Wolfenbüttel.

Zur Gewinnung des SC wurde die frisch entnommene Hautspende mittels Skalpell grob vom Unterhautfettgewebe befreit und in Aluminiumfolie eingeschlagen in flüssigem Stickstoff schockgefroren, um sie im Anschluss bei -25°C zu lagern. Zur Isolierung des SC wurde die wieder aufgetaute Hautspende nach einer Methode von Kligman und Christophers [1963] trypsinisiert. Nach einer Inkubationszeit von 24h bei 37°C konnte das SC leicht mit einer Pinzette von den übrigen Hautschichten abgelöst werden. Die weitere enzymatische Zersetzung wurde durch Waschen in 0,01%iger Trypsin-Inhibitorlösung (Typ II-O: Chicken egg white; Sigma, D-Steinhagen) und anschließend zweimaligem Waschen in Wasser unterbunden. Das so gewonnene SC wurde auf ein Teflonsieb aufgespannt, über Trockenmittel getrocknet und innerhalb von sechs Monaten nach der Präparation für Untersuchungen verwendet.

Für die Lidocain-Permeationen wurde SC von der Bauchhaut einer 53-jährigen Spenderin verwendet. Für die Diclofenac-Na-Permeationen wurde das SC zum größten Teil aus der Bauchhaut einer 55-jährigen Spenderin gewonnen. Da diese Hautspende nicht für alle Untersuchungen ausreichte, wurden zusätzlich Permeationen mit SC aus der Bauchhaut einer 47-jährigen Spenderin durchgeführt. Diese sind in den Darstellungen mit „neu“ gekennzeichnet.

3.2.3 Permeationsuntersuchungen

Permeationsuntersuchungen wurden mit modifizierten Franz-Zellen (Abbildung 3.9) in einem auf 37°C temperierten Wasserbad durchgeführt. Das Wasserbad war bis ca. 1cm unter den Flüssigkeitsspiegel mit Glasperlen gefüllt, in die die Franzzellen gestellt werden konnten. Zur gleichmäßigeren Temperierung befand sich in der Mitte des Wasserbades ein Magnetkern, der sich mit ca. 300U/min drehte.

Die Glasflächen zwischen Donor und Akzeptor wurden dünn mit Silikonpaste (Baysilone-Paste mittelviskos, GE Bayer Silicones, D-Leverkusen) eingeschmiert und das SC auf einem Polycarbonatfilter (Isopore® TMTP 5µm, Millipore, Irland) dazwischen platziert. Der

Polycarbonatfilter beeinflusste die Permeation der Arzneistoffe nicht und diente lediglich der Stabilisierung des SC.

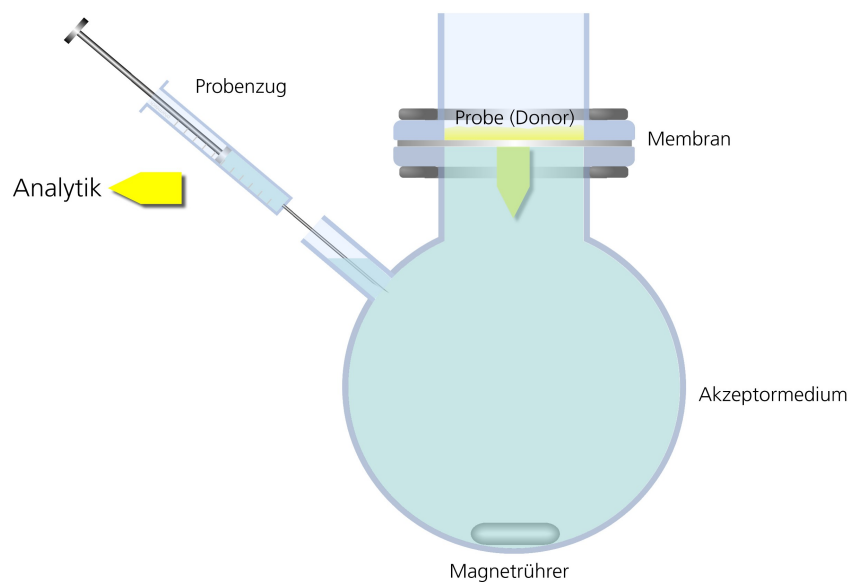


Abbildung 3.9: Modifizierte Franz-Zelle

Wurden Permeationsuntersuchungen mit Pflastern durchgeführt, so wurden Pflasterstücke, die mit einem Stück Dialysenmembran (Spectra/Por® Membrane, MWCO: 12-14.000, Spectrum Laboratories, Canada) mit dem späteren Probendurchmesser von 13mm belegt waren, ausgestanzt und vor dem Einsetzen in die Franz-Zelle auf das SC aufgeklebt (Dialysenmembran auf der dem SC abgewandten Seite). Die Dialysenmembran beeinflusste die Untersuchungen nicht und diente nur der besseren Handhabung aufgrund der Klebrigkeit des Materials. Wurden Permeationsuntersuchungen mit halbfesten oder flüssigen Zubereitungen durchgeführt, so wurde das SC in die Franz-Zelle eingespannt und die Unversehrtheit des SC mittels TEER-Messungen überprüft (s. 4.9). Erst dann wurde die Zubereitung in den Donor eingefüllt.

Der Akzeptor bestand in allen Fällen aus Phosphatpuffer pH 7,4 (PBS Tablets, MP Biomedicals, USA) mit einem Volumen von 4,5-7,2ml. Die für die Permeation zugängliche Fläche des SC lag zwischen 27 und 73mm².

Die Permeationsuntersuchungen dauerten im Fall von Lidocain 30 Stunden und im Fall von Diclofenac-Natrium 53 Stunden und es wurde mit n=3 gearbeitet.

3.2.4 Freisetzungsuntersuchungen

Für die Freisetzungsuntersuchungen wurde ein Aufbau analog den Permeationsuntersuchungen gewählt, allerdings wurde anstelle von SC eine Dialysenmembran (Spectra/Por® Membrane, MWCO: 12-14.000, Spectrum Laboratories,

Canada) verwendet. Die Freisetzungsuntersuchungen dauerten für Lidocain und Diclofenac-Natrium jeweils acht Stunden und es wurde immer mit $n=3$ gearbeitet.

3.2.5 Rheologische Untersuchungen

Für die rheologischen Untersuchungen wurden ein luftgelagertes CVO 50 Rheometer mit einer Platte-Platte-Einheit (Durchmesser 20mm) (Bohlin, D-Bamberg) verwendet. Alle Messungen fanden bei der durchschnittlichen Hauttemperatur von 32°C statt.

In Vorversuchen hat sich gezeigt, dass es nach dem Aufkleben der Probe nach 300s Temperierzeit zu keiner weiteren Veränderung der Ergebnisse mehr kam, also von einer vollständigen Absättigung der möglichen Bindungen und einer vollständigen Temperierung auszugehen ist. Daher wurden stets diese 300s zum Temperieren abgewartet, bevor die Experimente gestartet wurden.

Für die Untersuchungen wurden kreisförmige Proben mit einem Durchmesser von 20mm aus den Pflastern ausgestanzt, passgenau auf die untere Platte aufgeklebt und dann die silikonisierte PET-Folie abgezogen. Die Spalt-Einstellung war 150µm und nach der Temperierzeit wurden mit einer Schubspannung von 1000Pa und einer Frequenz von 16Hz (entspricht 100rad/s) fünf Messpunkte aufgenommen. Anschließend wurden bei sonst gleichen Einstellungen und nur 0,016Hz (entspricht 0,1rad/s) zwei weitere Messpunkte aufgenommen. Eine der jeweils drei Proben wurde dann verwendet, um den viskoelastischen Bereich zu überprüfen, obwohl Vorproben gezeigt haben, dass die Proben alle bei den oben angegebenen Bedingungen im viskoelastischen Bereich sein sollten. Dafür wurde zunächst jeweils ein die Probe nicht zerstörender Amplituden-Sweep von 500-1500Pa bei 0,016Hz und 16Hz durchgeführt und im Anschluss ein Frequenz-Sweep bei 1000Pa von 50-0,01Hz.

3.2.6 DSC-Untersuchungen (Dynamische Differenzkalorimetrie)

Die Dynamische Differenzkalorimetrie bietet die Möglichkeit, energetische Änderungen eines Systems, die während des Erhitzens oder Abkühlens auftreten, sichtbar zu machen. So können beispielsweise Phasenübergänge (z.B. fest-flüssig) oder auch Glasübergänge (glashart-gummielastisch) beobachtet werden.

Die differenzkalorimetrischen Untersuchungen erfolgten mit einem Mettler Toledo DSC1 STAR^e System (Mettler, CH-Schwerzenbach). Für die Polymeruntersuchungen wurde ein sehr empfindlicher FRS5-DSC-Sensor eingesetzt und für die SC-Untersuchungen der noch empfindlichere HSS7 120TC-DSC-Sensor.

Für die SC-Messungen wurde das SC für mindestens 24 Stunden in einem Exsiccator über Kaliumchloridlösung konditioniert, so dass sich ein Wassergehalt von 20% (m/m) einstellte [Grüning, 2007]. Anschließend wurde es für 30 Minuten bei 37°C in den verschiedenen Stoffen bzw. Stoffgemischen inkubiert, dann mit einem Papiertuch vorsichtig von den Überschüssen befreit und in einem verschlossenen Tiegel gegen einen Leertiegel vermessen. Der untersuchte Temperaturbereich lag bei 20-120°C mit einer Heizrate von 5K/min und die Einwaagen lagen bei 1-4mg. Zur Kalibrierung der Geräte wurde Indium verwendet. Die eingesetzten Stoffe bzw. Stoffgemische zeigten im Untersuchungsbereich keinerlei störende Enthalpieänderungen.

Für die Untersuchung der Glasübergänge der verschiedenen Pflasterrezepturen wurden jeweils 5-10mg Substanz eingewogen und in verschlossenen Tiegel gegen einen Leertiegel vermessen. Zuerst wurde von 20°C auf 150°C mit einer Heizrate von 20K/min aufgeheizt, diese Temperatur für 300s gehalten und dann von 150°C auf -65°C mit einer Abkühlungsrate von 20K/min abgekühlt. Diese Temperatur wurde erneut 300s gehalten und dann wieder mit einer Heizrate von 20K/min von -65°C auf 150°C aufgeheizt. Das erste Aufheizen beseitigt ggf. vorliegende kristalline Bestandteile in der Probe. Das anschließende schnelle Abkühlen führt zu einem amorphen Zustand, wodurch beim folgenden Aufheizen der Glasübergang als Stufe detektiert werden kann.

Alle Proben wurden mit einer Sartorius Supermicro S4-Waage (Sartorius AG, D-Göttingen) abgewogen und es erfolgten immer Dreifachbestimmungen.

3.2.7 Löslichkeitsuntersuchungen

Für die Untersuchungen zur Löslichkeit von Lidocain in den Pflastermatrices wurden gelagerte Pflaster untersucht. Für die Löslichkeitsuntersuchungen von Diclofenac-Natrium in den Pflastermatrices wurden Konzentrationsreihen hergestellt und diese nach einer Woche Lagerungszeit mit Impfkristallen beimpft. Diese Proben wurden nach einer weiteren Lagerungszeit von einem Monat mikroskopisch und makroskopisch auf das Auftreten von Kristallen untersucht. Zusätzlich wurde die Sättigungslöslichkeit von Diclofenac-Natrium in den Weichmachern, bzw. in Puffer mit und ohne weitere Zusätze, bestimmt. Dazu wurde der Arzneistoff in Rollrandgläschen im Überschuss zu den Weichmachern oder der Pufferrezeptur zugesetzt und die Mischung über Nacht geschüttelt. Am nächsten Tag wurden die festen Bestandteile 5 Minuten lang bei 10.000 U/min abzentrifugiert und der Überstand per HPLC auf seinen Arzneistoffgehalt untersucht.

3.2.8 HPLC-Untersuchungen (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)

Diclofenac-Natrium: Die Quantifizierung von Diclofenac-Natrium erfolgte mit einer HPLC-Anlage der Firma Waters (D-Eschborn), bestehend aus einem 600E Multisolvent Delivery System, einem 486 Tunable Absorbance Detector und einem 717plus Autosampler (Probenaufgabe). Zur Auswertung wurde die Clarity-Software der Firma Data Apex (CZ-Prag) verwendet.

Als Säule wurde eine Grom Hypersil ODS, 5µm, 125x4mm (Grom, D-Herrenberg-Kayh) verwendet. Die Mobile Phase bestand aus einem Acetonitril-Wasser-Eisessig-Gemisch (40T:60T:2T) und wurde mit einer Flussrate von 1,6ml/min durch die Säule gepumpt. Die Detektion erfolgte bei einer Wellenlänge von 276nm und die Elution des Wirkstoffpeaks erfolgte nach einer Retentionszeit von 7,5 Minuten. Von den Permeationsproben wurden jeweils 40µl eingespritzt und der lineare Bereich lag bei 0,05-50µg/ml mit einem Korrelationskoeffizienten $R^2 > 0,999$. Von den Freisetzungspuben wurden jeweils nur 20µl eingespritzt, um die Säule nicht zu überladen. Der lineare Bereich lag bei 0,5-200µg/ml mit einem Korrelationskoeffizient $R^2 > 0,999$.

Lidocain: Die Quantifizierung von Lidocain erfolgte mit einer HPLC-Anlage der Firma Waters (D-Eschborn), bestehend aus einer 515 HPLC Pumpe, einem 486 Tunable Absorbance Detector und einem 717plus Autosampler (Probenvolumen 20µl). Zur Auswertung wurde die Waters Millenium 32 Chromatography Manager Software verwendet. Als stationäre Phase wurde eine Grom-Sil 120 ODS 3-CP 5µm-Säule mit 125mm Länge und 4mm Durchmesser eingesetzt. Die mobile Phase bestand zu 80 Teilen aus Wasser mit 0,05% Triethylamin, das mit Essigsäure auf pH 4,0 eingestellt worden war. Die anderen 20 Teile bestanden aus Acetonitril und die Elution des Arzneistoffs erfolgte nach 4,6 Minuten und wurde bei einer Wellenlänge von 220nm detektiert. Der lineare Bereich lag bei 0,5-500µg/ml mit einem Korrelationskoeffizienten $R^2 > 0,999$.

3.2.9 Untersuchung der Wasserdampfdurchlässigkeit

Die Wasserdampfdurchlässigkeit der verschiedenen Pflasterrezepturen wurde mit einem Cutometer® MPA 580 mit der Tewameter TM300-Sonde (beides Courage + Khazaka, D-Köln) bestimmt. Dazu wurde der innere Bereich eines Deckels von einem 5ml-Rollrandglas herausgeschnitten und mit einem für die Tewameter-Sonde passgenauen Rand aus herkömmlichem Heißkleber ersetzt.

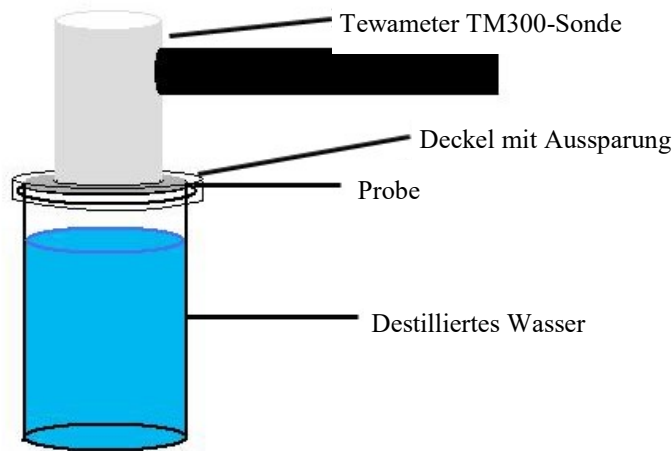


Abbildung 3.10: Versuchsaufbau zur Untersuchung der Wasserdampfdurchlässigkeit

Für die Untersuchungen wurden passende Stücke Dialysemembran (Spectra/Por® Membrane, MWCO: 12-14.000, Spectrum Laboratories, Canada) auf die Pflaster aufgeklebt und Proben mit einem Durchmesser von 17mm ausgestanzt. Die silikonisierte PET-Folie wurde von der Unterseite abgezogen und das Pflaster mit dieser Unterseite nach oben zwischen das Rollrandglas und den modifizierten Deckel eingespannt. Die Dialysemembran hatte nachweislich keinen Einfluss auf die Messungen und diente lediglich der Stabilisierung der Pflaster zur Vermeidung schwerkraftbedingter Verformungen während der langen Messdauer und damit einer Vergrößerung der für die Diffusion zur Verfügung stehenden Oberfläche und einer entsprechenden Verfälschung der Ergebnisse.

Das verwendete Rollrandglas war bis zu einer ca. 5mm unter dem Deckel angebrachten Markierung mit demineralisiertem Wasser gefüllt und befand sich mit der Messsonde in einem mit gesättigter Calciumchloridlösung gefüllten Exsiccator (entspricht 35% rel. F.). Alle Messungen fanden bei $21^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ statt und es wurde für 10 Stunden alle 60 Sekunden ein Messwert aufgenommen (bei den Handelsprodukten wurde eine kürzere Messzeit gewählt, da es verhältnismäßig schnell zu einer Gleichgewichtseinstellung kam). In regelmäßigen Abständen (mindestens 1x pro Woche) wurde eine Messung mit der für Wasserdampf praktisch undurchlässigen silikonisierten PET-Folie, die auch für die Pflasterherstellung eingesetzt wurde, durchgeführt, um den aktuellen Nullwert zu bestimmen. Dieser wurde dann mit den TEWL-Werten, die im entsprechenden Zeitraum durchgeführt wurden, verrechnet. Für die übersichtlichere Darstellung wurden lediglich Messwerte mit 20-minütigem Abstand

berücksichtigt, was keinen Einfluss auf den Kurvenverlauf hatte. Alle Untersuchungen wurden mindestens dreimal durchgeführt.

3.2.9.1 Berechnung der Wasserdampfdurchlässigkeit am Ende der Experimente (End-WDD) in Relation zur maximalen WDD (MWDD)

Für eine klare Differenzierung der erhaltenen Ergebnisse wurde die Wasserdampfdurchlässigkeit prozentual bestimmt, indem die Wasserdampfdurchlässigkeit am Ende der Experimente (End-WDD) zur maximal möglichen Wasserdampfdurchlässigkeit (MWDD) ins Verhältnis gesetzt wurde. Der höchste mögliche Wert für End-WDD wären 100%, was bedeuten würde, dass eine in keiner Hinsicht die WDD hemmende Membran vorliegt.

Um die MWDD zu bestimmen wurde derselbe Messaufbau wie für die Pflastermatrizes verwendet, allerdings wurde keine Membran auf das Gläschen aufgebracht, sondern die Messsonde direkt über dem Wasser platziert. Nach einer Ausgleichszeit von 30 Minuten wurde MWDD mit $32,75 \text{ gm}^{-2}\text{h}^{-1}$ und einer Standardabweichung von $1,28 \text{ gm}^{-2}\text{h}^{-1}$ ermittelt und als 100% gesetzt.

Um die End-WDD Werte zu berechnen wurden die letzten 5 Ergebnisse der 20-Minuten-Intervalle am Ende der jeweiligen Experimente gemittelt.

3.2.9.2 Berechnung der Zeit, bis sich die Wasserdampfdurchlässigkeit im Gleichgewicht befindet (GWDD)

Um die Zeit zu bestimmen, bis sich die Wasserdampfdurchlässigkeit im Gleichgewicht befindet (GWDD), wurden für jeden 20-Minuten-Messpunkt die 3 Messwerte davor und die 3 Messwerte danach jeweils zusammen mit dem entsprechenden Messpunkt gemittelt, wodurch sich zwei Mittelwerte über jeweils eine Messzeit von einer Stunde ergaben. Wenn diese zwei Mittelwerte weniger als 5% voneinander abwichen, wurde das Erreichen des Gleichgewichts der WDD angenommen.

Gleichung 14:

$$((t + t_{-20\text{min}} + t_{-40\text{min}} + t_{-60\text{min}}) / 4) / ((t + t_{+20\text{min}} + t_{+40\text{min}} + t_{+60\text{min}}) / 4) * 100 \geq 95\% = \text{GWDD}$$

3.2.10 Wasseraufnahmevermögen (WAV)

Zur Untersuchung des Wasseraufnahmevermögens (WAV) der verschiedenen Pflaster wurden sie zunächst für eine Woche über Orangegel getrocknet und dann gewogen (W1). Anschließend wurden sie eine Woche bei 100% relativer Feuchte und Raumtemperatur

gelagert und anschließend wieder gewogen (W2) und dann die prozentuale Gewichtszunahme der Ausgangsmasse zur Endmasse berechnet:

Gleichung 15:

$$WAV = 100 \cdot (W2 - W1) / W1$$

3.2.11 Untersuchung der Unversehrtheit des SC mittels TEER-Messungen

Der Transepitheliale Elektrische Widerstand (TEER) wurde mit einem EVOM (World Precision Instruments, US-Sarasota) mit einem Messbereich bis 20 kΩ bestimmt.

Die zu untersuchenden Membranen (tesafilm® und humanes SC) wurden wie bei den Permeationsuntersuchungen in modifizierte Franz-Zellen gespannt. Bei der Modellmembran tesafilm® (tesa AG, D-Hamburg) war eine Stabilisierung durch Polycarbonatfilter aufgrund ihrer Festigkeit nicht nötig. Das SC wurde in unbeschädigtem Zustand sowie mit 1 und 3 Löchern untersucht, die Modellmembran (tesafilm®) mit 0,1,2,3 und 5 Löchern. Die Löcher wurden mit einer Kanüle BD Microlance 3 (BD Medical Systems, IE-Drogheda) vor dem Einbringen in die Franz-Zellen in die Membranen gestochen.

Sowohl die Donator- als auch die Akzeptor-Kammern der Franz-Zellen wurde mit Phosphatpuffer pH 7,4 (PBS Tablets, MP Biomedicals, USA) gefüllt. Eine Elektrode des TEER-Messgeräts wurde ca. 5mm über der Membran in den Puffer der Donator-Kammer gehalten, die andere in die Probenzugsöffnung der Akzeptor-Kammer und dann ein Messwert aufgenommen. Sollten im Anschluss noch Permeationsuntersuchungen (s.o.) durchgeführt werden, so wurde der Puffer aus der Donator-Kammer vorsichtig abgesaugt und danach das SC mit einem weichen Zellstoffstückchen abgetupft. Um mögliche Beschädigungen durch dieses Prozedere ausschließen zu können wurde dieser Vorgang zur Methodenüberprüfung mehrmals hintereinander wiederholt und dazwischen je ein Messwert aufgenommen. Es konnte keine Veränderung des TEER-Wertes festgestellt werden.

Für die Permeationen zu diesen Unversehrtheitsuntersuchungen wurde als Donator jeweils eine flüssige (fast gesättigte Lidocain-Lösung mit 9,36mg/ml Wirkstoff; Donatorvolumen 150µl), eine halbfeste (das Fertigarzneimittel Anaesthecomp® N Gel) und eine Pflasterrezeptur (ein selbst hergestelltes lidocainhaltiges Pflaster: 30% Lidocain, 20% Tributylacetylcitrat und 50% Eudragit RL PO) eingesetzt.

3.2.12 Statistische Auswertung

Die statistische Datenanalyse wurde mit dem Softwareprogramm Origin® 6.1G von OriginLab Corporation durchgeführt. Es wurde sowohl ein F-Test, als auch ein zweiseitiger

Student-t-Test mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 durchgeführt. P-Werte kleiner als 0,05 wurden als signifikant angesehen.

Wurden die Ergebnisse aus Permeations- und Freisetzungsuntersuchungen untersucht, so wurden jeweils die Mittelwerte und Standardabweichungen der Endwerte bzw. die Flux-Daten dazu herangezogen.

3.2.13 logP-Berechnung und 3-D-Darstellung

Sowohl die Berechnung der logP-Werte als auch die 3-D-Darstellung der Polymere wurde mit ChemSketch (ACD/Labs Release 9.00 Product Version 9.08 von Advanced Chemistry Development, Inc., CDN-Ontario) durchgeführt. Für die logP-Berechnung wurden Polymere aus 15-22 Monomeren herangezogen (für höhermolekulare Stoffe softwareseitig nicht möglich). Für die 3-D-Darstellung wurde der besseren Übersichtlichkeit wegen die gestreckte Form der Polymerketten gewählt.

4 Versuchsergebnisse und Diskussion

4.1 Entwicklung der Herstellungsmethode

In einer vorhergehenden Arbeit [Krause, 2004] und zu Beginn der Versuche wurden die in Methanol gelösten Pflasterbestandteile in Metallringe ausgegossen, die auf einer silikonisierten PET-Folie standen. Nachteil dieser Methode war, dass gelegentlich die Lösung aus den Ringen herauslief, was zu unterschiedlich schweren bzw. dicken Pflastern führte. Zusätzlich benetzte die Flüssigkeit die inneren Ränder der Ringe und zog sich in Abhängigkeit der Benetzungswinkel der verschiedenen Pflasterrezepturen hoch, was in diesem Bereich der Pflaster zu einer dickeren Schicht führte. Um dieses zu vermeiden, wurde in einem nächsten Schritt versucht, die Zwischenräume zwischen Ring und Folie und die Innenseite der Ringe mit Silikonpaste zu versehen. Erfolge stellten sich mit dieser Methode aber nur begrenzt ein und da nicht sichergestellt werden konnte, dass keine Bestandteile der Silikonpaste in die Pflastermatrizes gelangten, musste eine neue Methode gesucht werden.

In der Literatur finden sich unterschiedliche Herangehensweisen. So werden häufig Filme mit speziellen Filmziehmaschinen [Cilurzo et al., 2008] oder mit Filmziehstäben [Taghizadeh und Lahootifard, 2003] hergestellt. Andere Arbeitsgruppen wählen wieder Methoden, bei denen Lösungen auf Glasplatten [Kim und Shin, 2004] oder auf andere Folien ausgegossen werden [Mare et al., 2001]. Für die meisten Methoden, besonders für die Filmziehmaschinen, werden allerdings recht große Mengen an Substanz benötigt. Da die für diese Arbeit verwendeten Polymere nur in kleinen Mengen (100-250g) verfügbar waren, musste nach einer sehr sparsamen Methode gesucht werden, die dennoch gleichmäßige Filme liefert.

Da sich die Randbereiche in den Vorversuchen bereits als mögliche Problemquelle gezeigt hatten, wurde eine Methode versucht, bei der die Pflasterränder frei in der Luft schwebten und die Pflasterlösung nur auf Grund ihrer Oberflächenspannung auf der Folie gehalten wurde. Dazu wurden aus der silikonisierten PET-Folie Stanzlinge mit einem Durchmesser von 30mm ausgestanzt, diese auf Deckel mit einem Durchmesser von 20mm aufgelegt und dann 100mg Pflasterbestandteile gelöst in Methanol darauf ausgegossen. Da sich auch hier zeigte, dass die Randbereiche eine etwas andere Dicke hatten, konnten nur die inneren 20mm für erste Versuche eingesetzt werden. Bei Dreifachansätzen für jedes Experiment ($n=3$) hätten deutlich über 1000 dieser kleinen Pflaster hergestellt werden müssen. Zusätzlich stellt der Verlust des Randbereiches einen großen Mengenverlust an Polymer dar. Aus diesen Gründen wurde die Herstellung auf größere Durchmesser mit der im Methodenteil beschriebenen Methode umgestellt. Die Randbereiche mussten weiterhin verworfen werden, und die inneren,

gleichmäßigen Bereiche des Pflasters, konnten für mehrere Stanzlinge / Experimente genutzt werden.

4.2 Freisetzungsuntersuchungen

Freisetzungsuntersuchungen wurden durchgeführt, um zu erkennen, wie schnell die verschiedenen Pflasterrezepturen die Arzneistoffe freigeben. Die Kenntnis dessen ist für die Interpretation der Permeationsdaten von großem Interesse, da theoretisch eine größere auf das SC auftreffende Arzneistoffmenge zu einem höheren Flux führen sollte.

Im Europäischen Arzneibuch 8.0 finden sich in der Monographie 2.9.4 „Wirkstofffreisetzung aus Transdermalen Pflastern“ drei unterschiedliche Methoden (Freisetzungsscheibe, Extraktionszelle und Rotierender Zylinder). Wie auch schon von anderen Arbeitsgruppen durchgeführt, wurde in der vorliegenden Arbeit von den Arzneibuchmethoden abgewichen und nach einer alternativen Methode vorgegangen, da so die Verhältnisse bei den Permeationsuntersuchungen und den Freisetzungsuntersuchungen bis auf die unterschiedlichen Diffusionsbarrieren identisch waren [Azarmi et al., 2007]. Somit kann besser auf die Barriereigenschaften des SC zurückgeschlossen werden. Mit der Methode dieser Arbeit wurden Freisetzungsvläufe mit deutlich kleineren Standardabweichungen erhalten, als sie in einer vorherigen Arbeit mit der „Paddle over Disc-Methode“ erzielt wurden [Krause, 2004]. Die Art der Freigabekinetik entsprach in der überwiegenden Zahl der Fälle der theoretisch zu erwartenden Wurzel-t-Kinetik nach Higuchi.

4.2.1 Lidocain

Lidocain wird aus MAG-BuA1 und MAL-BuA nicht signifikant unterschiedlich freigesetzt. Die Freisetzung aus MAG-EA1 verläuft deutlich langsamer als aus den zwei erstgenannten Polymeren und verringert sich für AcMAG-BuA erneut signifikant (Abbildung 4.1). Wird die eingearbeitete Menge an Wirkstoff verdoppelt (von 10% auf 20%), so verdoppeln sich auch ungefähr die freigesetzten Mengen aus den vier Polymeren und deren Verhältnisse zueinander bleiben gleich.

MAG-BuA1 zeigt für Lidocain die geringsten Lösungseigenschaften (s. 4.6). Es handelt sich bei der 20%-igen Konzentration um das am stärksten übersättigte System, weshalb hier eine schnelle Freigabe zu erwarten war. Werden 20% Wirkstoff in AcMAG-BuA eingearbeitet, so ergibt sich als einziges ein System, dass auch nach einem Jahr noch keine Kristallisation zeigt, weshalb von einem nicht übersättigten System auszugehen ist. Aufgrund der niedrigsten thermodynamischen Aktivität ist die geringste Freisetzung aus gerade diesem Polymer erklärbar. Der mittlere Wert für MAG-EA1 kann ebenfalls über die thermodynamische

Aktivität erklärt werden. Nur die hohe Freisetzungsrates aus MAL-BuA fällt aus dem Rahmen, da entsprechend der Lidocain Löslichkeit Ergebnisse zwischen MAG-EA1 und AcMAG-BuA zu erwarten gewesen wären. Hier müssen also weitere Mechanismen die Freigabegeschwindigkeit beeinflussen. Die Unterschiede zwischen den vier Polymertypen beinhalten ihre Kohlenhydratkomponenten in qualitativer und quantitativer Hinsicht. Diese führen dazu, dass die Polymere unterschiedliche Mengen an Wasser aufnehmen können. Wird viel aufgenommen, so steht ein großes Volumen zur Verfügung, in dem sich der Arzneistoff lösen kann und aus dem er leichter an das Akzeptormedium abgegeben werden kann. Zu diesem Erklärungsansatz passen wieder die Polymere MAG-BuA, MAG-EA und AcMAG-BuA (s.4.8), jedoch nicht die hohen Freisetzungswerte aus MAL-BuA, die nach weiterer Berücksichtigung der komplexen Viskosität von Lidocain enthaltendem MAL-BuA verlangen. Die komplexe Viskosität von MAL-BuA mit Lidocain ist deutlich geringer, als die von MAG-BuA und MAG-EA mit Lidocain (s. Anhang). Dadurch ergibt sich ein Anstieg des Diffusionskoeffizienten und damit eine leichtere Abdiffusion des Arzneistoffs, wodurch die Freisetzungsgeschwindigkeit ansteigt.

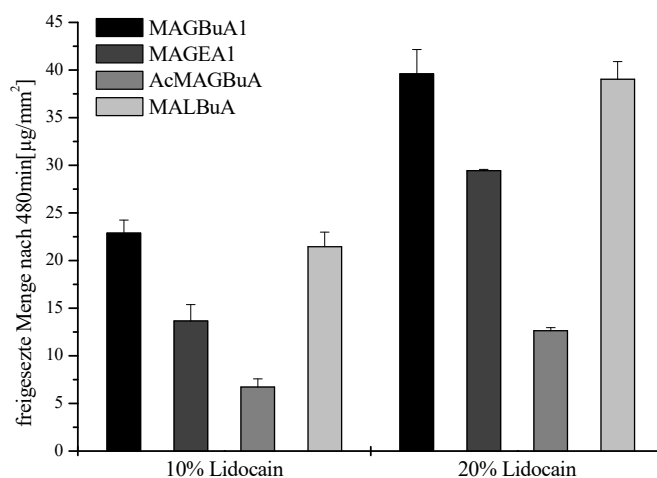


Abbildung 4.1: Freisetzung aus Polymeren mit 10% und 20% Lidocain

MAG-BuA1

Ein Zusatz von 10% TBAC, PG oder IPM konnte die Freisetzung von 10% Lidocain aus MAG-BuA nicht signifikant beeinflussen (Abbildung 4.2). Ähnliches wurde für 20% Lidocain in MAG-BuA gefunden. (Abbildung 4.3) Hier wurde zwei ausgewählten Zubereitungen mit 10 und 20%-igem Vitamin E-Zusatz noch Bernsteinsäure in 2,5%-iger Konzentration zugesetzt, wodurch es zu einer stark beschleunigten Freisetzung kam. Dies ist in der Salzbildung zwischen Lidocain und Bernsteinsäure begründet, die zu einer deutlich

besseren Löslichkeit des Arzneistoffs führt. Dabei fällt auf, dass ein Zusatz von 20% Vitamin E die Freisetzung gegenüber einem 10%-igen Zusatz etwas hemmt. Diese Hemmung war ohne Bernsteinsäurezusatz nicht zu erkennen, da hier die Diffusion des lipophilen Lidocains durch einen lipophilen Zusatz nicht behindert wird. Es ist anzunehmen, dass Lidocain in Kombination mit Bernsteinsäure aus MAG-BuA1 noch schneller freigesetzt worden wäre, als aus der Rezeptur, die zusätzlich 10% Vitamin E enthält. Diese Untersuchungen waren messtechnisch allerdings nicht zugänglich, da diese Rezepturen so spröde waren, dass sie nicht ausgestanzt werden konnten.

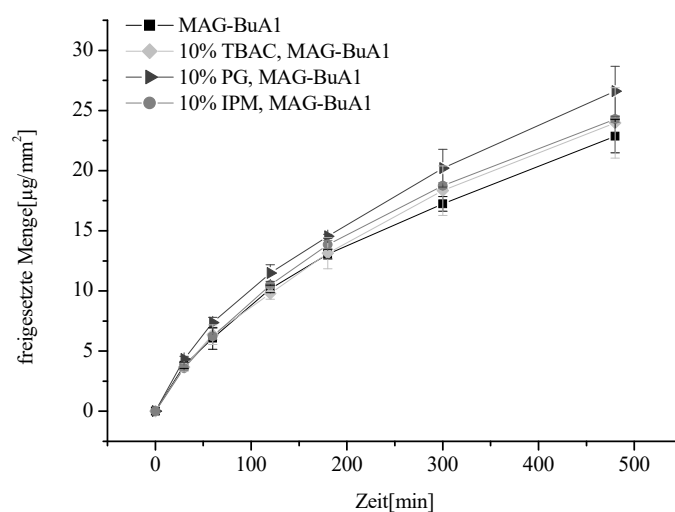


Abbildung 4.2: Freisetzung aus MAG-BuA1 mit 10% Lidocain

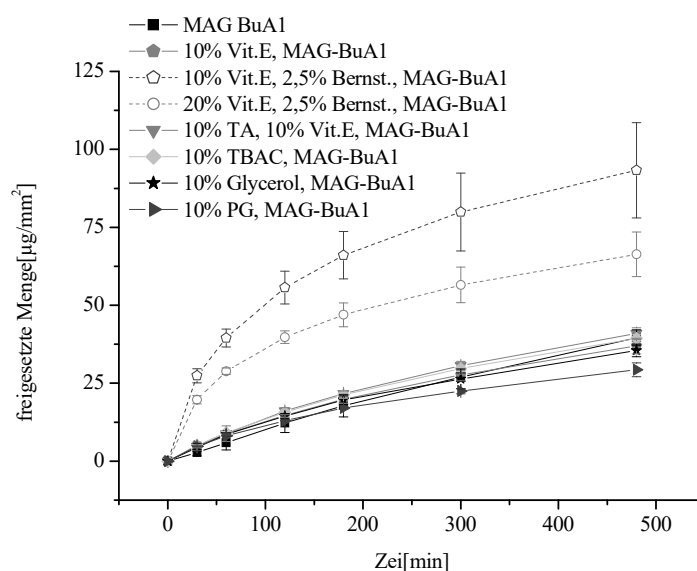


Abbildung 4.3: Freisetzung aus MAG-BuA1 mit 20% Lidocain

MAG-EA1

Wurden zu 10% Lidocain in MAG-EA1 10% TBAC zugesetzt, so kam es zu einer signifikant erhöhten Freisetzung des Arzneistoffs, während der Zusatz von 10% TA nur eine tendenzielle Erhöhung bewirkte (Abbildung 4.4).

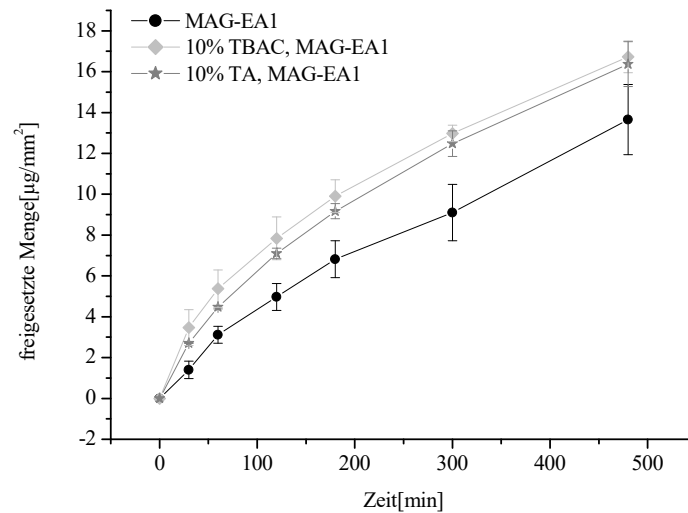


Abbildung 4.4: Freisetzung aus MAG-EA1 mit 10% Lidocain

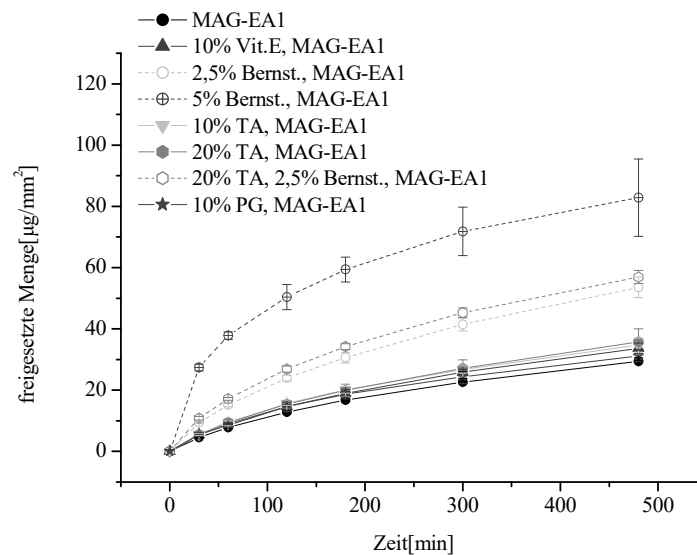


Abbildung 4.5: Freisetzung aus MAG-EA1 mit 20% Lidocain

Die Freisetzungsprofile von 20% Lidocain in MAG-EA1 mit verschiedenen Zusätzen zeigen ähnliche Tendenzen wie in MAG-BuA1. Auch hier ist zu erkennen, dass die meisten Zusätze kaum einen Einfluss auf den ursprünglichen Freisetzungsverlauf haben, mit wieder der Ausnahme der Salzbildung durch Bernsteinsäure. Alleiniger Bernsteinsäurezusatz, oder in

Kombination mit TA, welches alleine kaum einen Effekt zeigt, hat deutlich erhöhte Freisetzungsraten zur Folge (Abbildung 4.5).

AcMAG-BuA

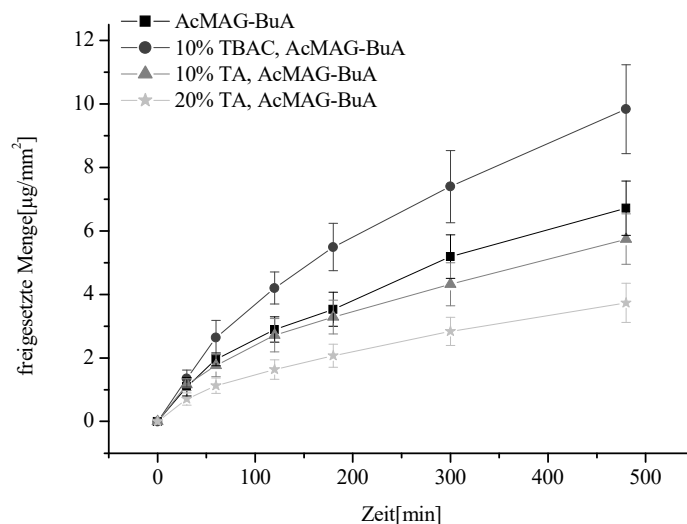


Abbildung 4.6: Freisetzung aus AcMAG-BuA mit 10% Lidocain

Die Freisetzung aus dem 10% Lidocain enthaltenden Polymer AcMAG-BuA erfährt durch TBAC eine signifikante Beschleunigung und wird durch steigende Mengen TA zunehmend verlangsamt (Abbildung 4.6). Wird die doppelte Menge Wirkstoff eingearbeitet, so wird circa die doppelte Menge pro Zeiteinheit freigegeben.

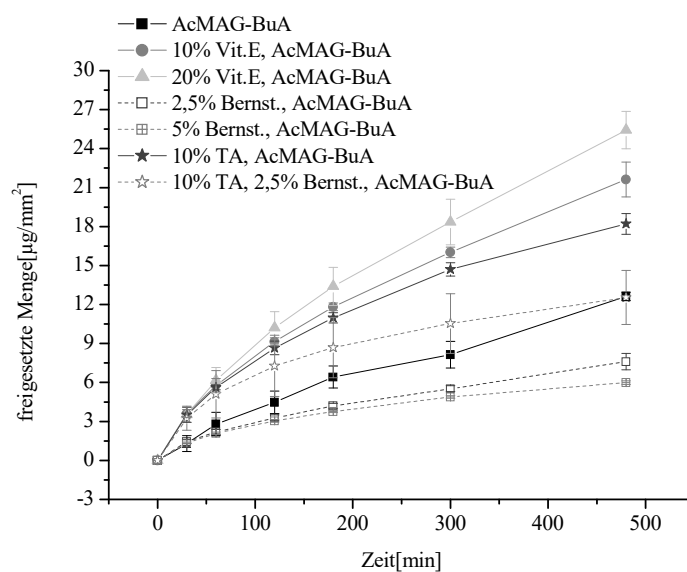


Abbildung 4.7: Freisetzung aus AcMAG-BuA mit 20% Lidocain

Im Gegensatz zur Freisetzung aus dem 10% Lidocain enthaltenden AcMAG-BuA wird für die 20%-ige Konzentration eine beschleunigte Freisetzung durch TA erzielt. Hier scheint die Menge an Zusatzstoffen so groß zu sein, dass die Polymerketten weiter auseinander geschoben werden und der Arzneistoff leichter diffundieren kann. Auch Vitamin E, das in den vorigen Polymeren ohne deutlichen Effekt geblieben war, bzw. leicht hemmende Eigenschaften hatte, führt hier zu einer erheblichen, konzentrationsabhängigen Freisetzungserhöhung. Dies ist möglicherweise darin begründet, dass die Freisetzung aus AcMAG-BuA im Verhältnis zu MAG-BuA1, MAG-EA1 und MAL-BuA deutlich geringer ist und so leichter ein freisetzungsfördernder Effekt erreicht werden kann. Wo Zusätze bei den anderen Polymeren hemmende Effekte bezogen auf die hohen Freisetzungsraten gezeigt haben, kehrt sich dieses bei AcMAG-BuA in einen freisetzungssteigernden Effekt aufgrund der kleinen Freisetzungsraten um. Der reine Effekt von Vitamin-E würde also im Bereich der Freisetzungsraten von MAG-EA1 zu suchen sein, bei dem es zu keinen Auswirkungen auf die Freisetzungsgeschwindigkeit kommt.

Im Gegensatz zu den vorhergehenden Ergebnissen für die hydrophileren Polymere führt Bernsteinsäure zu einer Reduktion der Freisetzungsgeschwindigkeit von Lidocain aus AcMAG-BuA, was sich konzentrationsabhängig verstärkt (Abbildung 4.7). Da die Wasseraufnahmefähigkeit dieses Polymers im Vergleich zu MAG-BuA und MAG-EA deutlich geringer ist, dürfte hier nicht die ionisierte Form, sondern die freie Base besonders gut aus dem Polymer herausdiffundieren, womit die verminderte Freisetzung durch Bernsteinsäure erklärbar ist.

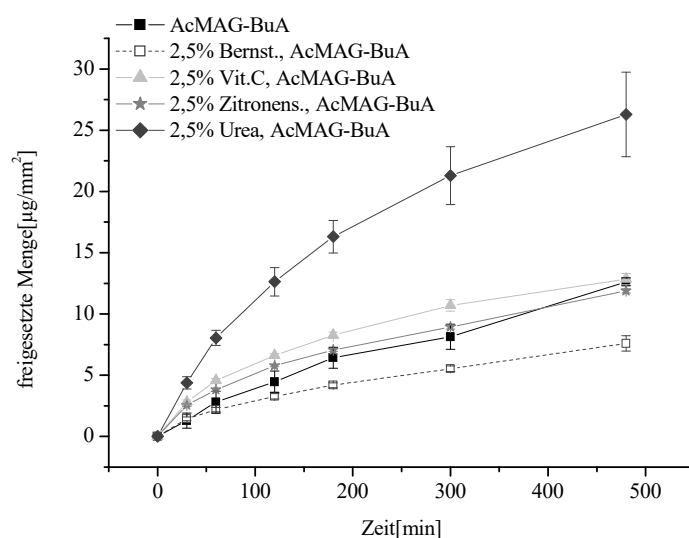


Abbildung 4.8: Freisetzung von 20% Lidocain in AcMAG-BuA

Um den Einfluss eines Säurezusatzes auf die Lidocainfreisetzung weiter zu untersuchen, wurden zusätzlich andere organische Säuren, wie Ascorbinsäure und Zitronensäure eingesetzt. Für sie konnte in AcMAG-BuA allerdings keine deutliche Veränderung wie im Falle der Bernsteinsäure beobachtet werden (Abbildung 4.8). Peng et al. (2001) haben Untersuchungen zur Hygroskopizität von organischen Säuren durchgeführt. Unter anderem auch von Bernsteinsäure und Zitronensäure. Dabei hat sich gezeigt, dass die Zitronensäure im Gegensatz zur Bernsteinsäure hygroskopisch ist. Es kann also angenommen werden, dass keine Freisetzungsverminderung für Zitronensäure wie für Bernsteinsäure beobachtet wird, weil sie, aufgrund ihrer Hygroskopizität, Wasser in die Polymermatrix hereinzieht und so die Herausdiffusion des Arzneistoffes wieder begünstigt. Gleiches kann für Ascorbinsäure vermutet werden. Zusätzlich wurde noch eine Rezeptur aus 2,5% Harnstoff und 20% Lidocain in AcMAG-BuA hergestellt, welche eine signifikant schnellere Freisetzung zeigte (Abbildung 4.8). Da Harnstoff außer dem Wirkstoff die einzige stickstoffhaltige Substanz ist, die zugesetzt wurde, ist anzunehmen, dass die Wasserstoffbrücken, die sonst zwischen dem Amino-Stickstoff des Lidocains und den Carbonyl-C-Atomen der Polymermatrix bestanden, durch dieses kleine Molekül zumindest teilweise ersetzt wurden. So ist Lidocain weniger an die Grundlage gebunden und kann leichter herausdiffundieren. Dafür spricht auch die deutlich schlechtere Löslichkeit von Lidocain, wenn der Zubereitung Harnstoff zugesetzt wird (s. Tab. 4).

MAL-BuA

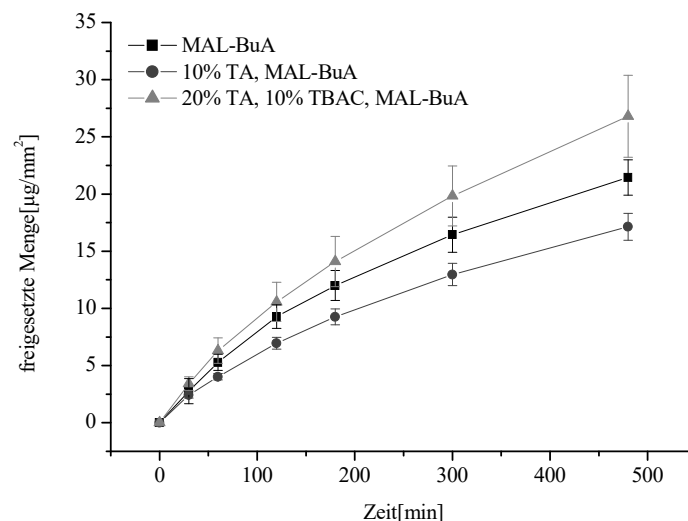


Abbildung 4.9: Freisetzung aus MAL-BuA mit 10% Lidocain

Ein TA-Zusatz, welcher die Freisetzung von Lidocain aus AcMAG-BuA beschleunigt und bei MAG-BuA1 und MAG-EA1 keinen deutlichen Effekt hat, hemmt die Freisetzung aus MAL-BuA signifikant, was über die deutliche Zunahme der komplexen Viskosität erklärt werden kann. Durch eine Verdopplung des TA-Anteils und den Zusatz von 10% TBAC kommt es zu einer tendenziell schnelleren Freisetzung als ohne Zusätze (Abbildung 4.9). Dies ist, wie schon bei anderen Rezepturen beobachtet, durch ein Auseinanderweichen der Polymerketten durch den hohen Anteil an Zusatzstoffen zu erklären.

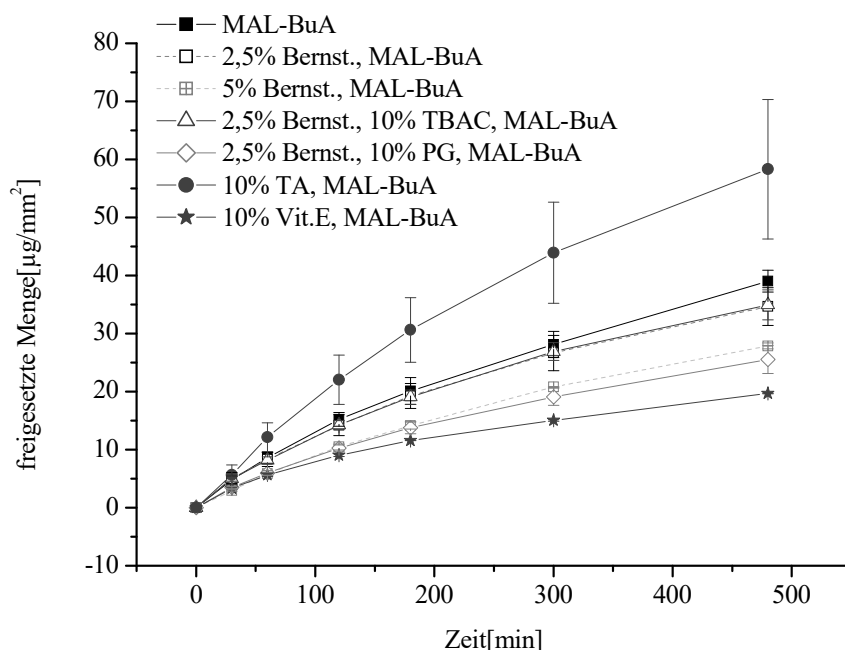


Abbildung 4.10: Freisetzung aus MAL-BuA mit 20% Lidocain

Während 2,5% Bernsteinsäure mit oder ohne 10% TBAC (fast deckungsgleich) keinen deutlichen Effekt gegenüber dem zusatzfreien MAL-BuA zeigen, führt 5% Bernsteinsäure wie bei AcMAG-BuA zu einer verminderten Freisetzung des Arzneistoffs (Abbildung 4.10). Da es sich bei MAL-BuA ebenfalls um ein relativ lipophiles Polymer mit recht geringer Wasseraufnahmefähigkeit handelt, kann hier ebenfalls die unprotonierte Form des Arzneistoffs besser diffundieren, die durch den Zusatzstoff in geringerer Menge vorliegt. Die Kombination aus 2,5% Bernsteinsäure und 10% PG reduziert die Freisetzung ebenfalls, ähnlich wie 5% Bernsteinsäure als alleiniger Zusatz. Die Zugabe von 10% Vitamin E reduziert die Freisetzung am stärksten, da es sich bei Vitamin E um einen lipophilen Stoff handelt, in dem sich der Arzneistoff gut löst (s. 4.8). Im Gegensatz zu den Freisetzungsergebnissen von 10% Lidocain in MAL-BuA führt TA bei der 20% Lidocain

enthaltenden Zubereitung wie bei AcMAG-BuA auch zu einer beschleunigten Freisetzung (Begründung siehe dort).

Handelsprodukte

Die Freisetzung von Lidocain und Prilocain (bestimmt als Gesamtmenge an Lidocain und im weiteren auch so behandelt) aus dem EMLA „Pflaster“ und der Creme folgt sehr ähnlichen Verläufen. Die Lidesthesin Salbe, welche wie die EMLA-Zubereitungen 5% Arzneistoff, hier jedoch als Lidocain-Hydrochlorid, neben Emulgatoren und lipophilen Bestandteilen enthält, zeigt ebenfalls ein sehr ähnliches Freisetzungsprofil. Das Anaesthecomp Hydrogel mit nur 2% Lidocain-HCl setzt den Arzneistoff am schnellsten frei. Bernsteinsäurehaltige Rezepturen aus MAG-BuA1 und MAG-EA1 erreichen die gleiche Größenordnung an freigesetztem Lidocain wie die Handelsprodukte, allerdings enthalten sie mit 10 bzw. 20% deutlich mehr Arzneistoff.

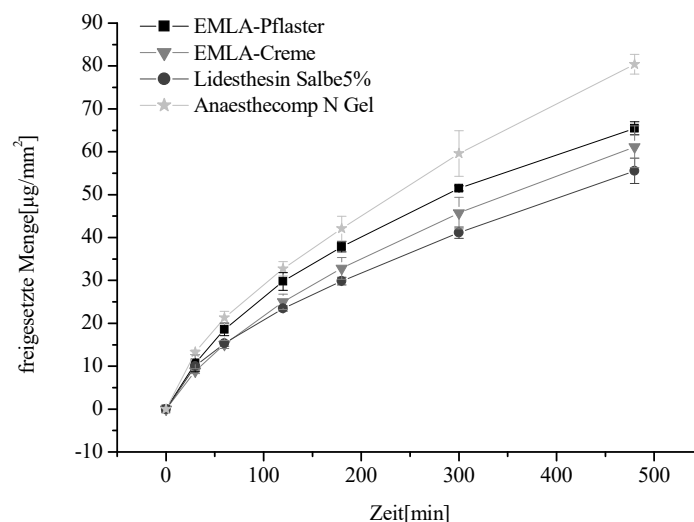


Abbildung 4.11: Freisetzung von Lidocain aus den Handelsprodukten

4.2.2 Diclofenac-Natrium

Diclofenac-Natrium wird aus den Polymeren, die MAG enthalten, deutlich schneller freigesetzt, als aus den Polymeren, in denen MAG-Derivate vorliegen (Abbildung 4.12). Dabei finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Polymeren MAG-BuA1 und 2, sowie zwischen den Polymeren MAG-EA1 und 2. Auch zwischen den Polymeren aus MAG-BuA und MAG-EA können keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. Die Freisetzung aus MAG-BuA erfolgt nur tendenziell etwas schneller. Die Freisetzungsverläufe

aus AcMAG-BuA und MAL-BuA sind jeweils von allen anderen Freisetzungsverläufen signifikant verschieden.

Bezüglich der Lösungseigenschaften für den Arzneistoff und die Wasseraufnahmefähigkeit, sowie Wasserdampfdurchlässigkeit (s. 4.6.2, 4.8 und 4.7.3) zeigen sowohl MAG-BuA als auch MAG-EA deutlich höhere Werte als die Polymere AcMAG-BuA und MAL-BuA. Der gelöste Arzneistoff kann daher leicht in das in die Matrix eingedrungene Wasser übertreten und aus der Matrix herausdiffundieren, was die hohen Freisetzungsverläufe erklären könnte.

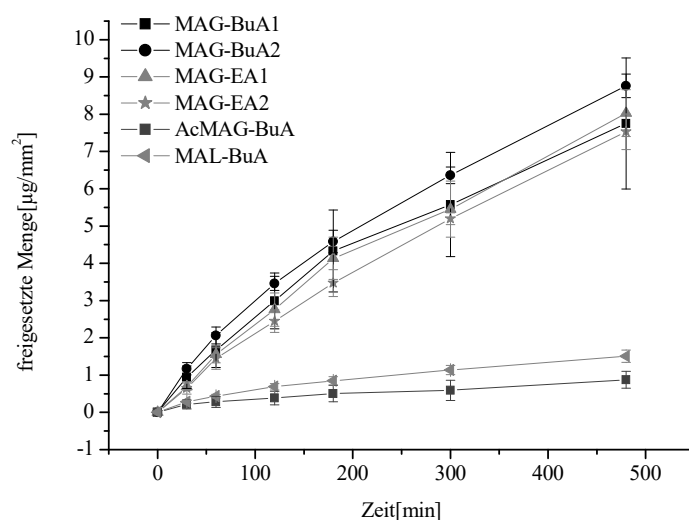


Abbildung 4.12: Freisetzung aus den verschiedenen Polymeren ohne Zusätze mit 10% Diclofenac-Natrium

MAG-BuA2

Wird in das Polymer MAG-BuA2 zusätzlich TEG eingearbeitet, so ist zu erkennen, dass mit steigender Konzentration des Weichmachers auch die Freisetzung ansteigt. Wird zusätzlich noch Bernsteinsäure zugesetzt, so ist eine deutliche Abnahme der freigesetzten Diclofenac-Natrium-Menge zu erkennen (Abbildung 4.13). Durch das TEG steigt die Wasseraufnahmefähigkeit der Matrix weiter an (vgl. Abbildung 4.81), wodurch der Arzneistoff leichter aus der Matrix herausgelöst werden kann. Zusätzlich kommt es durch TEG zu einer Abnahme der Viskosität (s. Anlage 2) und damit zu einer Erhöhung des Permeationskoeffizienten.

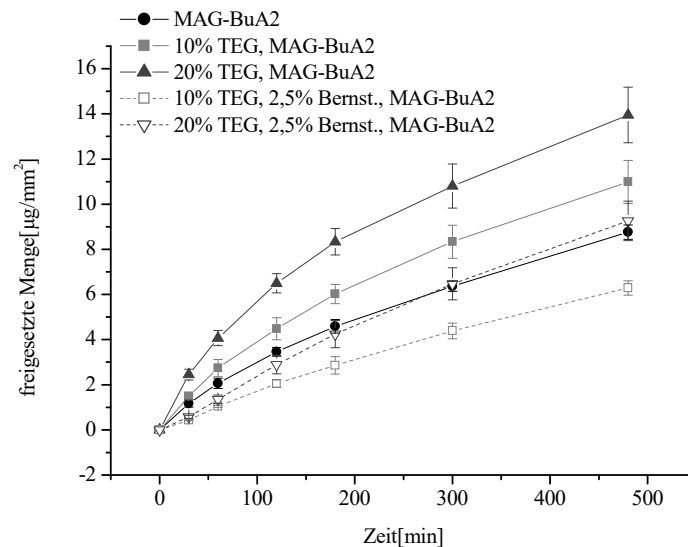


Abbildung 4.13: Freisetzung aus MAG-BuA2 mit 10% Diclofenac-Natrium

Der Zusatz von 10% Glycerol, PG und PEG führt in allen Fällen zu einer signifikant erhöhten Freisetzung des Arzneistoffes, da diese Zusätze die Viskosität der Matrix erniedrigen (s. Anhang 2) und damit die Diffusion des Arzneistoffs erleichtern. Wird der PEG-Anteil verdoppelt, so kommt es zwar tendenziell, aber nicht signifikant, zu einer weiteren Freisetzungszunahme. Wie schon bei TEG-haltigem MAG-BuA2 beobachtet, führt der weitere Zusatz von Bernsteinsäure zu PEG-haltigem MAG-BuA2 zu einer drastischen Abnahme der Freisetzung (Abbildung 4.14).

[El-Gindy et al., 2007] beobachteten für Testosteron in Eudragit E eine Freisetzungs- und Permeationserhöhung durch Bernsteinsäure, die sie auf die veränderten Eigenschaften der Polymermatrix durch den Quervernetzer und einen damit veränderten Diffusionskoeffizienten und veränderte thermodynamische Aktivität des Arzneistoffs in der Matrix zurückführten, ohne dabei direkte Interaktionen zwischen Arzneistoff und Polymer bzw. Arzneistoff und Zusatzstoff in Betracht zu ziehen.

In der vorliegenden Arbeit könnte die Freisetzungserniedrigung durch Bernsteinsäure auf ihre Interaktion mit dem Wirkstoff zurückgeführt werden. Bernsteinsäure und Diclofenac haben einen ähnlichen pKs-Wert, wodurch ein Übergang eines Teils der Protonen der Bernsteinsäure auf Diclofenac möglich wird. Die freie Diclofenac-Säure hat in Wasser eine deutlich geringere Löslichkeit als das Salz und kann deshalb durch das während der Untersuchungen in die Matrix eintretende Wasser nicht mehr so leicht herausgelöst werden. Der Konzentrationsgradient von Diclofenac-Natrium wird zu Gunsten der freien Säure kleiner, was eine langsamere Freisetzung dieser Diclofenac-Form bedingt.

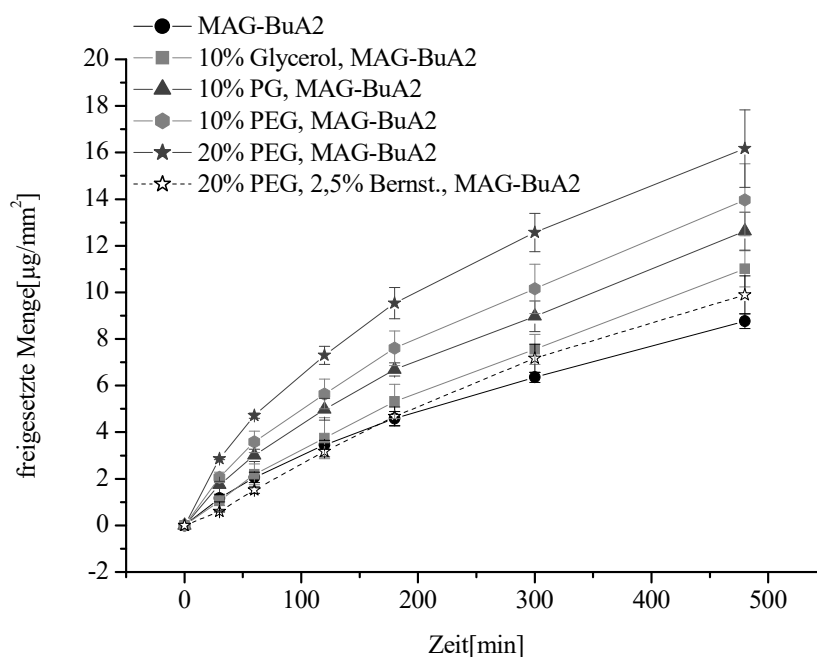


Abbildung 4.14: Freisetzung aus MAG-BuA2 mit 10% Diclofenac-Natrium

MAG-EA2

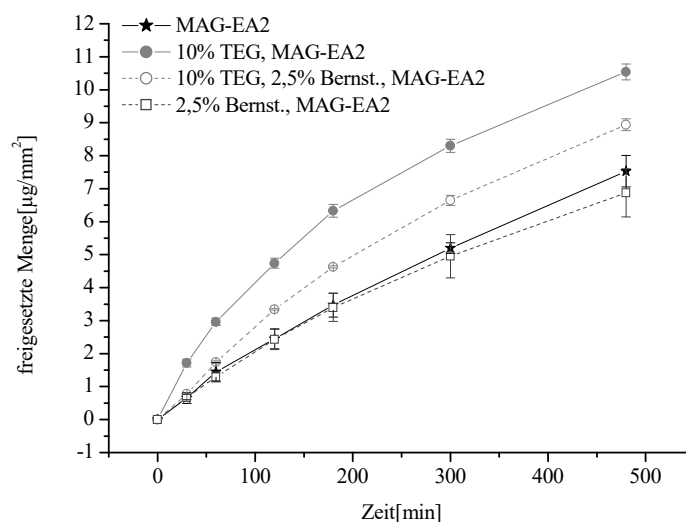


Abbildung 4.15: Freisetzung aus MAG-EA2 mit 10% Diclofenac-Natrium

Analog der Freisetzung von Diclofenac-Natrium aus MAG-BuA2, erhöht sich die Diclofenac-Na Freisetzung aus MAG-EA2 signifikant durch TEG-Zugabe und wird durch den Zusatz von Bernsteinsäure wieder reduziert (Begründung s.o.). Wird dem arzneistoffhaltigen MAG-EA2 nur Bernsteinsäure zugesetzt, so ist keine signifikante Veränderung des Freisetungsverhaltens zu erkennen (Abbildung 4.15), obwohl auch hier eine Freisetzungshemmung zu erwarten gewesen wäre, die allerdings nur vom Trend her zu

erkennen ist. Als Grund für diesen nur schwach ausgeprägten Effekt kommt die geringere Wasseraufnahmefähigkeit der TEG-freien Matrices in Betracht.

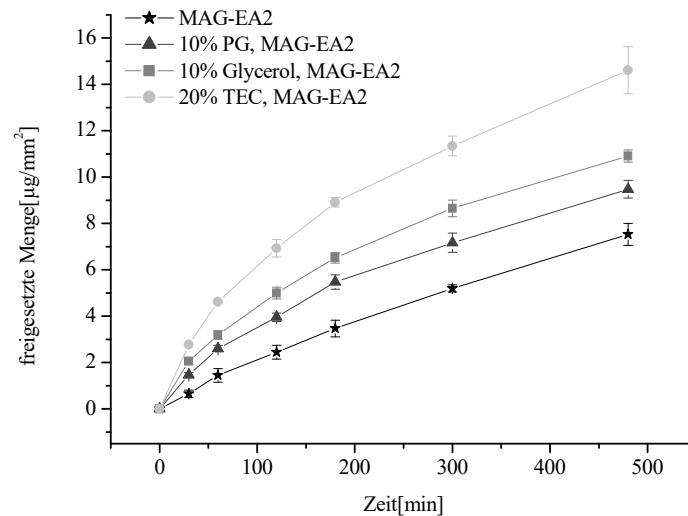


Abbildung 4.16: Freisetzung aus MAG-EA2 mit 10% Diclofenac-Natrium

Wie ebenfalls schon bei MAG-BuA2 beobachtet wurde, führen auch bei MAG-EA2 10% PG oder Glycerol zu einer erhöhten Freisetzung. 20% TEC, die zu einer Konsistenzerniedrigung zugesetzt wurden, führen ebenfalls zu einer signifikant höheren Freisetzung des Arzneistoffs aus dem Polymer (Abbildung 4.16).

AcMAG-BuA

AcMAG-BuA ist das Polymer, aus dem Diclofenac-Natrium am langsamsten freigesetzt wird. Der Grund dafür ist, dass dieses Polymer die geringste Wasseraufnahmefähigkeit und zusätzlich die geringste Löslichkeit für diesen Arzneistoff hat (<5%). So gelangen nur geringe Mengen Wasser in die Matrix, mit dessen Hilfe der teilweise auskristallisierte Arzneistoff in Lösung gehen kann und so aus der Pflastermatrix herausdiffundiert. Der Anteil Wirkstoff, der in der Pflastermatrix selbst diffundieren kann, ist aufgrund der geringen Löslichkeit in diesem Polymer ebenfalls am geringsten. Wird auf der dem Akzeptor zugewandten Seite der Wirkstoff herausgelöst, so dauert die Nachdiffusion von Wirkstoffmolekülen aus tieferen Schichten der Matrix vergleichsweise lange. [Hayashi et al., 1996] konnten für Indometacin zeigen, dass eine Konzentrationserhöhung des Arzneistoffs in der Matrix nur solange zu einer erhöhten Freisetzung führte, wie das System noch nicht gesättigt war und somit die gelöste Arzneistoffmenge zunahm. Diese Sättigungslöslichkeit ist im vorliegenden Fall schon deutlich überschritten (Löslichkeit für Diclofenac-Na in AcMAG-BuA <5%; s. 4.6.2).

Der bei den vorigen zwei Polymeren gefundene Freisetzungsanstieg durch TEG ist für AcMAG-BuA nicht zu finden, da TEG eine Zunahme der Löslichkeit des Arzneistoffs bewirkt ($>5\%$ Löslichkeit $>10\%$), was bei den anderen beiden Polymeren nicht der Fall war. Auf diese Weise wird der Verteilungskoeffizient auf die Seite des Donors verschoben, was zu einer geringeren Freisetzungsrates führt. Aufgehoben wird der freisetzungshemmende Effekt wiederum durch die höhere Wasseraufnahme der TEG-haltigen Zubereitung (s. 4.8).

Ein kombinierter Zusatz von Bernsteinsäure und TEG verstärkt die Freisetzung von Diclofenac-Na jedoch. Dies ist auch zu erkennen, wenn neben dem Arzneistoff Bernsteinsäure als alleiniger Zusatz in der Rezeptur enthalten ist (Abbildung 4.17). Die Wasseraufnahmefähigkeit steigt durch Bernsteinsäure in Kombination mit dem Wirkstoff deutlich an, was in der arzneistofffreien Zubereitung durch Bernsteinsäure alleine nicht beobachtet wird (s. 4.8). Dies ist wieder in dem Protonenübergang von Bernsteinsäure auf Diclofenac begründet, wodurch das Wasserbindungsvermögen der ionisierten Bernsteinsäure rapide zunimmt. Durch die höhere Wasseraufnahmefähigkeit ist wieder eine effizientere Herauslösung des Arzneistoffs aus der Matrix möglich.

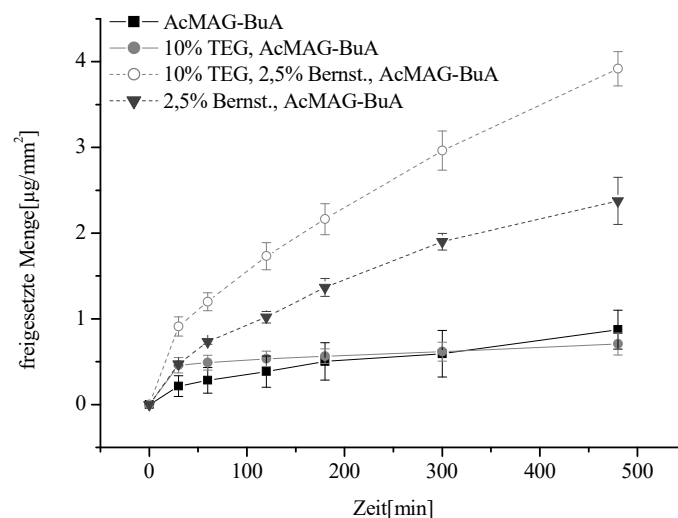


Abbildung 4.17: Freisetzung aus AcMAG-BuA mit 10% Diclofenac-Natrium

10% PG-Zusatz verhalten sich ähnlich wie 10% TEG und führen nicht zu einer gesteigerten Freisetzung. Dies könnte wieder mit einer erhöhten Löslichkeit des Wirkstoffs in dieser Zubereitung (5%) und einer etwas erhöhten Wasseraufnahmefähigkeit erklärt werden. Für PEG und TEC, die jeweils eine verbesserte Löslichkeit des Wirkstoffs im Polymer verursachen (jeweils 10%) und dabei zu einem moderaten Anstieg der Wasseraufnahme führen, ist diese allerdings zu finden, obwohl hier eine Abnahme der Freisetzungsrates zu vermuten gewesen wäre. Der Unterschied kann allerdings darin begründet sein, dass die

Löslichkeit von Diclofenac-Natrium in wässrigen Lösungen durch PEG und TEC am stärksten verbessert wird (s. Tabelle 8) und so das Herauslösen des Wirkstoffes stark begünstigt wird. Auffällig ist, dass aus der Zubereitung mit 10% TEC der Arzneistoff signifikant schneller freigesetzt wird als aus der Zubereitung mit 20% TEC (Abbildung 4.18).

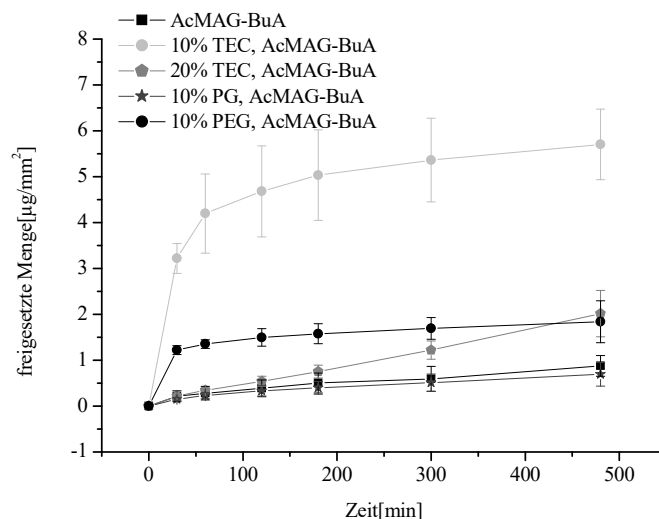


Abbildung 4.18: Freisetzung aus AcMAG-BuA mit 10% Diclofenac-Natrium

Dies könnte darin begründet sein, dass sich Diclofenac-Natrium sehr gut in TEC lösen kann (s. Tabelle 8) und bei hohen TEC-Mengen die Affinität des Wirkstoffs zur Matrix so hoch wird, dass der Verteilungskoeffizient zwischen Donor und Akzeptor stark auf die Donorseite verschoben wird und die Freisetzungserhöhung durch die höhere Löslichkeit wieder kompensiert wird.

MAL-BuA

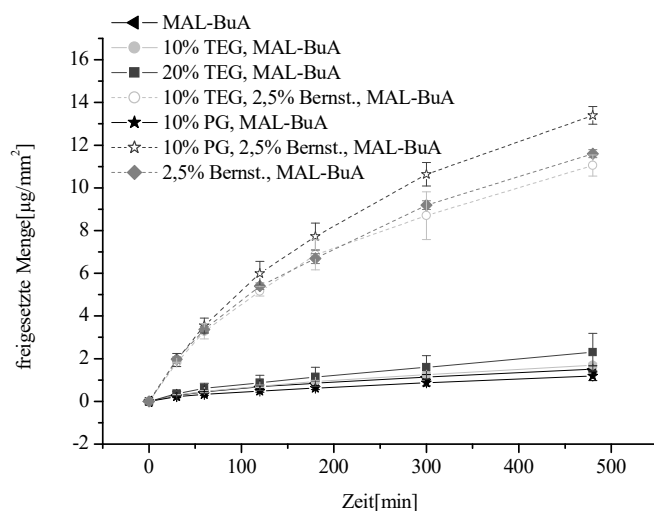


Abbildung 4.19: Freisetzung aus MAL-BuA mit 10% Diclofenac-Natrium

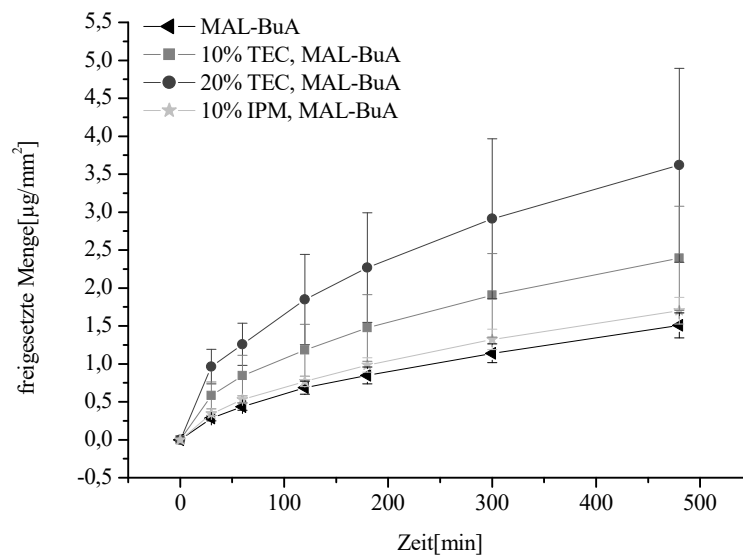


Abbildung 4.20: Freisetzung MAL-BuA mit 10% Diclofenac-Natrium

Wie bei AcMAG-BuA schon zu beobachten war, führt ein Zusatz von TEG oder PG zu keiner erhöhten Freisetzung. Erst die eingearbeitete Bernsteinsäure kann dies in ausgeprägtem Maße verursachen. Dabei ist die Freisetzung, wenn das Pflaster neben der Bernsteinsäure noch 10% PG enthält, signifikant erhöht, was an einer geringeren Löslichkeit in der Matrix gegenüber den anderen beiden bernsteinsäurehaltigen Zubereitungen liegen kann (<5% bzw. jeweils 10%). TEG und Bernsteinsäure in Kombination verursachen den gleichen Freigabeverlauf wie Bernsteinsäure alleine (Abbildung 4.19).

Zwischen der zugesetzten Menge TEC zu MAL-BuA und der Freisetzung von Diclofenac-Natrium ist im untersuchten Bereich eine positive Korrelation zu finden. Hier kommt also nicht die für AcMAG-BuA postulierte Verschiebung des Verteilungskoeffizienten zum Tragen. Ein Zusatz von IPM, welcher zu einer geringeren Löslichkeit des Wirkstoffs im Polymer führt, ruft keinen Effekt hervor (Abbildung 4.20).

Handelspräparate:

Wie an der Grafik zu erkennen ist (Abbildung 4.21), ist kein Unterschied zwischen dem Emulgel und dem Wirkstoffpflaster zu erkennen. Das Schmerzgel als fettfreies Hydrogel setzt den Arzneistoff signifikant am schnellsten frei, weil keine die Freisetzung hemmenden Umverteilungsprozesse zwischen lipophiler und hydrophiler Phase stattfinden müssen.

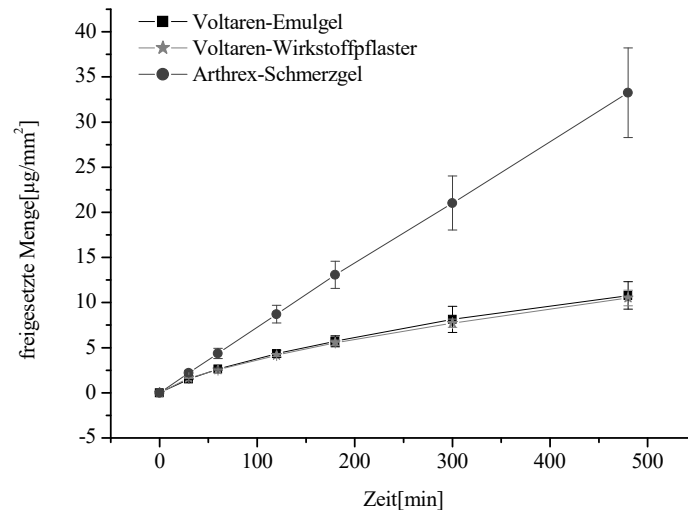


Abbildung 4.21: Freisetzung von Diclofenac aus den Handelspräparaten

4.3 Permeationsuntersuchungen

Im Anschluss an die Freisetzungsuntersuchungen wurden Permeationsuntersuchungen durchgeführt, um zwischen Beeinflussungen, die durch die Zusatzstoffe oder die Matrix selbst auf das SC ausgeübt werden und Effekten, die durch die unterschiedlichen auf das SC auftreffenden Mengen an Wirkstoff bedingt sind, unterscheiden zu können.

Zwecks besserer Vergleichbarkeit, wurden Zusätze zu den verschiedenen Pflastermatrizes immer in ähnlichen Größenordnungen gewählt. Andere Forschergruppen haben allerdings gefunden, dass es für jede Polymermatrix und jeden Permeationsverbesserer ein eigenes Konzentrationsoptimum gibt, bei dem der höchste, verstärkende Effekte auftritt [Tipre und Vavia, 2003]. Bei der Vielzahl eingesetzter Zusätze zu den vier Polymertypen wäre eine Optimierung jedes Stoffes jedoch viel zu umfangreich gewesen. Daher sind die im Folgenden dargestellten Ergebnisse mit Einschränkungen zu betrachten.

4.3.1 Lidocain

Wie in Abbildung 4.22 zu erkennen ist, ist die Permeationsrate von Lidocain abhängig von der eingesetzten Matrix. Eine Abhängigkeit der Arzneistoffpermeation von der Art und Zusammensetzung polyacrylatbasierter Polymermatrizes ist mehrfach in der Literatur beschrieben. So fanden Park et al. (2001) in Permeationsuntersuchungen durch Rattenhaut am Beispiel von Captopril die gleiche Rangfolge wie bei Freisetzungsuntersuchungen aus verschiedenen Polyacrylaten (allerdings ohne Kohlenhydratkomponente). Es ist daher anzunehmen, dass eine erhöhte Permeation in einer erhöhten Menge AS, die aus der Matrix auf die Haut freigesetzt wurde, begründet war. Zu dem gleichen Ergebnis kamen [Aqil und

Ali, 2002], die mit Polyacrylat-PVP-Mischungen arbeiteten. Diese Korrelation zwischen Permeation und Freigabe findet sich bei den in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen nicht (vgl. Kapitel 4.2). Die Matrix mit der geringsten Freisetzung (AcMAG-BuA) zeigt in den Permeationsexperimenten den größten Flux und MAL-BuA, aus dem Lidocain sehr gut freigesetzt wurde, zeigt die geringsten Permeationswerte. Daran ist deutlich zu erkennen, dass nicht die Freisetzungsgeschwindigkeit für die Permeation bestimmend ist, sondern die Permeabilität des SC durch die Kohlenhydratkomponente der in dieser Arbeit untersuchten Polymere entscheidend beeinflusst zu werden scheint.

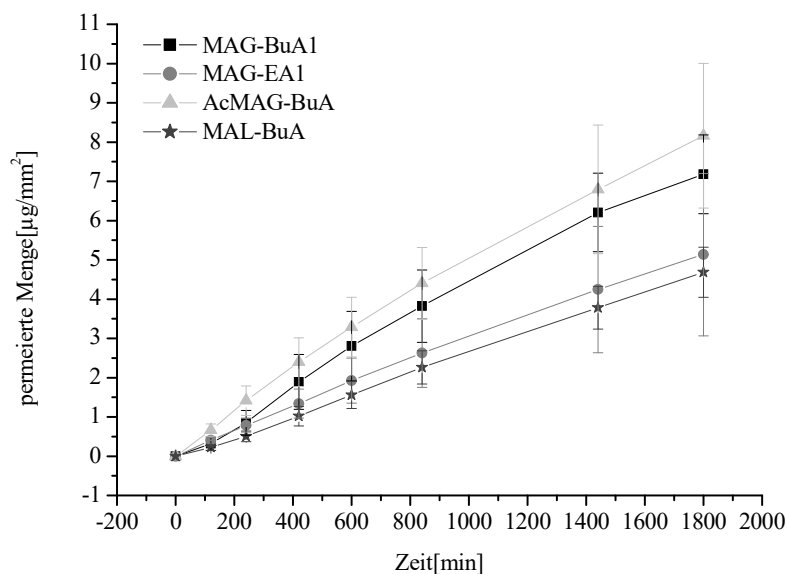


Abbildung 4.22: Permeation aus den Polymeren mit 20% Lidocain

Alle Permeationsuntersuchungen mit Lidocain zeigen über den Beobachtungszeitraum annähernd eine Kinetik 0. Ordnung, ohne dass am Anfang eine nennenswerte Lag-Phase zu erkennen ist. Es kommt nicht erst zur Aufsättigung des SC mit Arzneistoff (bez. diese findet sehr schnell statt), sondern fast unmittelbar zur Permeation durch das gesamte SC.

MAG-BuA1

Wie Abbildung 4.23 zu entnehmen ist, wird die Permeation durch das SC durch Zusatzstoffe beeinflusst. 10% Vit.E-Zugabe vermindern die Lidocain-Permeation signifikant. Wird zusätzlich TA eingearbeitet, so hebt sich dieser Effekt nahezu vollständig wieder auf, während Bernsteinsäure in Kombination mit Vit.E signifikant erhöht. Die Freisetzungsergebnisse erbrachten identische Abstufungen, weshalb davon auszugehen ist, dass die Flux-Werte hier von der für das SC verfügbaren Menge an Lidocain und dem sich einstellenden Verteilungskoeffizienten zwischen Vehikel und Akzeptor abhängen. Eine

Korrelation mit der Freigabe ist bis auf PG mit den in Abbildung 4.24 dargestellten Ergebnissen gegeben (s. Abbildung 4.3), wo es zu keinen signifikanten Unterschieden bei Freigabe und Permeation kommt. PG verursachte bei den Freisetzungsuntersuchungen signifikant reduzierte Werte. Dies ist bei den Permeationsuntersuchungen nur vom Trend her erkennbar.

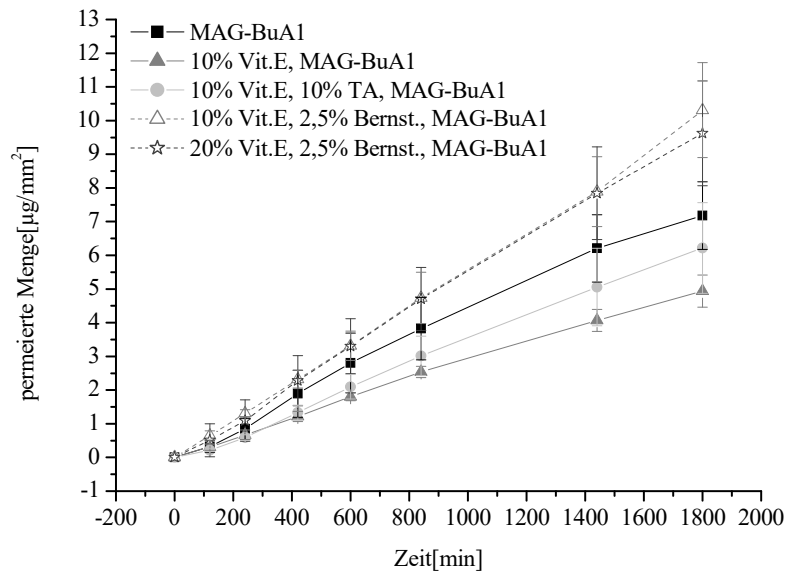


Abbildung 4.23: Permeation aus MAG-BuA1 mit 20% Lidocain

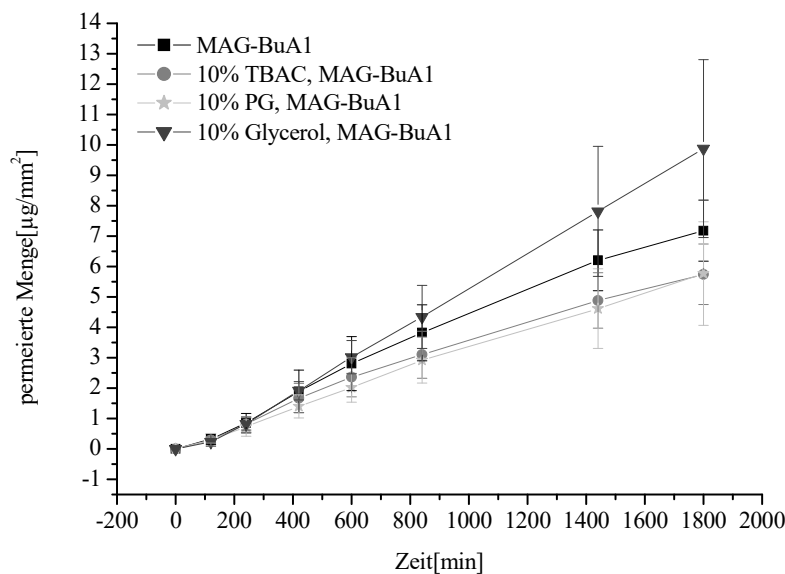


Abbildung 4.24: Permeation aus MAG-BuA1 mit 20% Lidocain

MAG-EA1

Die Permeation von Lidocain aus MAG-EA wird durch TA tendenziell reduziert, wobei 10% und 20% TA-Zusatz den gleichen Permeationsverlauf verursachen (Abbildung 4.25). Ein Zusatz von 2,5% Bernsteinsäure führt, bezogen auf die TA-freie Zubereitung, tendenziell und in Bezug auf die TA-haltigen Zubereitungen zu einer signifikanten Erhöhung des Fluxes. Dieser Befund korreliert mit dem Freisetzungsergebnis. Unerwartet ist allerdings das Permeationsergebnis für die Zubereitung mit 5% Bernsteinsäure, welche die höchsten Freisetzungswerte gezeigt hat und signifikant geringere Permeationsergebnisse gegenüber den Zubereitungen mit 2,5% Bernsteinsäure zeigt. Hier kommt es also nicht nur auf das Ausmaß der Freisetzung an, sondern möglicherweise auch auf den durch Bernsteinsäure veränderten pH-Wert der Zubereitung, der zu einem höheren Ionisationsgrad des AS führt. Da das SC für lipophile Moleküle leichter durchgängig ist, wird Lidocain als freie Base besser permeieren können. Trifft im Falle der Zubereitung mit 2,5% Bernsteinsäure aufgrund der veränderten Lösungseigenschaften eine größere Menge AS auf das SC auf, so kann der Teil, der sich in der unionisierten Form befindet, gut durch das SC permeieren. Sind allerdings 5% Bernsteinsäure der Zubereitung zugesetzt, so verschiebt sich das Gleichgewicht zwischen ionisierter und unionisierter Form des AS stärker auf die Seite der ionisierten Form, wodurch der Anteil, der das SC gut passieren kann, geringer wird, was zu verminderten Permeationsraten führt. [Ren et al., 2008] stellten für Indapamid (ebenfalls an einem Stickstoff protonierbar) eine Erhöhung des Fluxes durch verschiedene zugesetzte organische Säuren fest. Als Begründung wurde hier die Bildung von Ionenpaaren

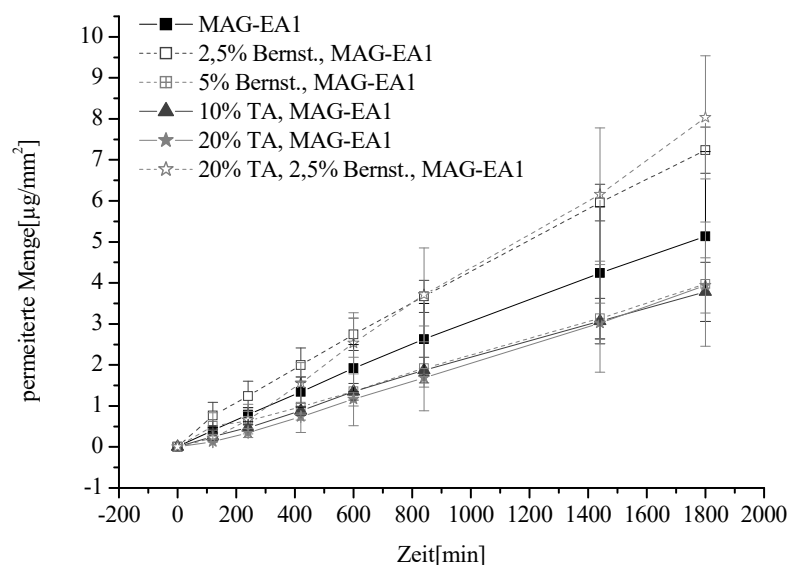


Abbildung 4.25: Permeation aus MAG-EA1 mit 20% Lidocain

angenommen, die zusammen besser das SC überwinden können. Dies scheint für Lidocain nicht der Fall zu sein (s. auch Abbildung 4.28 mit Zitronensäure und Ascorbinsäure). Durch Vit. E und PG kommt es zu einer Verminderung des Fluxes (Abbildung 4.26), vergleichbar der wie bei Einsatz von MAG-BuA1 als Matrix (Abbildung 4.23 und Abbildung 4.24).

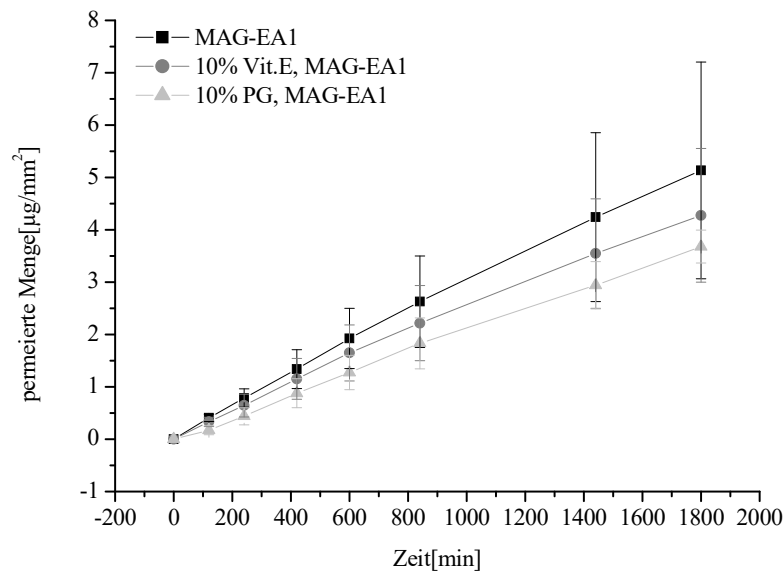


Abbildung 4.26: Permeation aus MAG-EA1 mit 20% Lidocain

AcMAG-BuA

Die Permeation von Lidocain aus AcMAG-BuA kann durch keinen der untersuchten Zusätze erhöht werden (Abbildung 4.27 und Abbildung 4.28), obwohl Vit. E, TA und Harnstoff bei den Freisetzungsuntersuchungen zu signifikant erhöhten Werten geführt hatten. Da wie eingangs beschrieben AcMAG-BuA bei den Freisetzungsuntersuchungen die niedrigsten Werte gezeigt hat (s. Abbildung 4.1) und im Vergleich zu den anderen Polymeren die höchsten Fluxe ergibt (s. Abbildung 4.22), muss von einer Beeinflussung des SC durch die Kohlenhydratkomponente dieses Polymers ausgegangen werden. Die Besonderheit von AcMAG-BuA gegenüber den anderen drei Polymertypen ist die Acetylierung der OH-Gruppen der Kohlenhydratkomponente. Dadurch wird das Polymer deutlich lipophiler und könnte über seine Kohlenhydratkomponente mit dem lipophilen SC interagieren. Zusätzlich zu beachten ist, dass AcMAG-BuA mit 20% Lidocain die geringste komplexe Viskosität von den vier Polymertypen hat. Damit ist ein engerer Kontakt zwischen SC und Matrix möglich, wodurch die Permeation positiv beeinflusst wird, wie es auch von [Valenta et al., 2000] beobachtet wurde.

Der Zusatz von 2,5% Bernsteinsäure führt tendenziell zu geringeren Permeationsraten, und 5% zeigen bereits eine signifikante Reduktion des Fluxes (Abbildung 4.27). Die geringsten Werte finden sich für Zitronensäure (Abbildung 4.28). Da es sich hierbei um eine stärkere Säure als Bernsteinsäure handelt, unterstützen diese Ergebnisse die oben beschriebene Annahme, dass die Lage des Gleichgewichts zwischen ionisierter und unionisierter Form des Arzneistoffes auf dem SC für das Ausmaß der Permeation von entscheidender Bedeutung ist und es nicht zu einer die Permeation verbessernden Bildung von Ionenpaaren kommt.

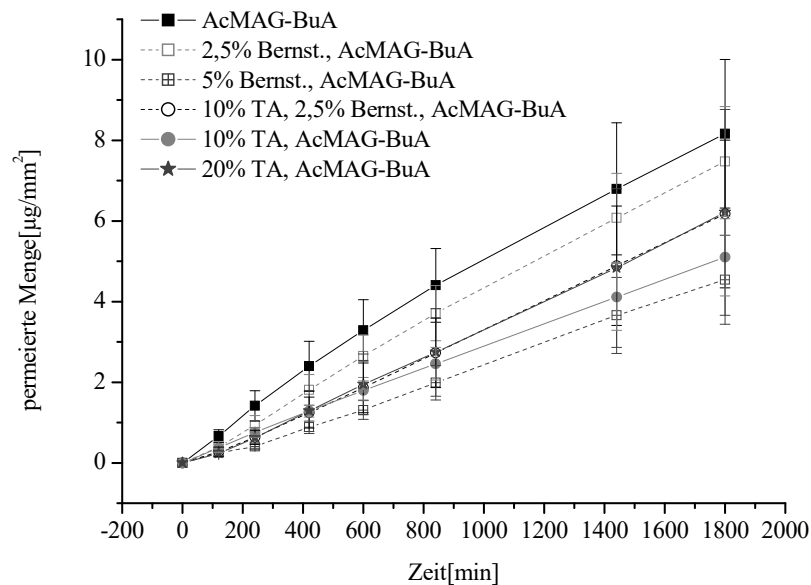


Abbildung 4.27: Permeation aus AcMAG-BuA mit 20% Lidocain

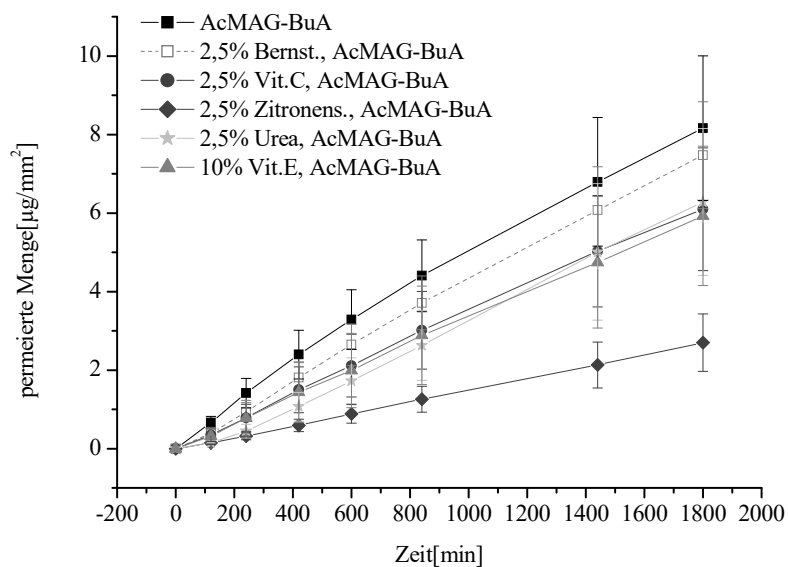


Abbildung 4.28: Permeation aus AcMAG-BuA mit 20% Lidocain

MAL-BuA

Die Lidocain-Permeation aus MAL-BuA mit alleinigem Zusatz von Vit. E oder Bernsteinsäure bzw. in Kombination mit TBAC oder PG ist signifikant erhöht (Abbildung 4.29 und Abbildung 4.30). Die Freisetzungsuntersuchungen hatten nur für TA eine signifikant erhöhte Freigabe gezeigt, die bei den Permeationsuntersuchungen nur als tendenzielle Verbesserung beobachtet wird. Dass Zusatzstoffe wie Vit. E, die in den anderen Polymeren keinen Einfluss gezeigt haben, hier eine Permeationsverbesserung bewirken, könnte wieder mit der starken Reduktion der komplexen Viskosität der Zubereitung

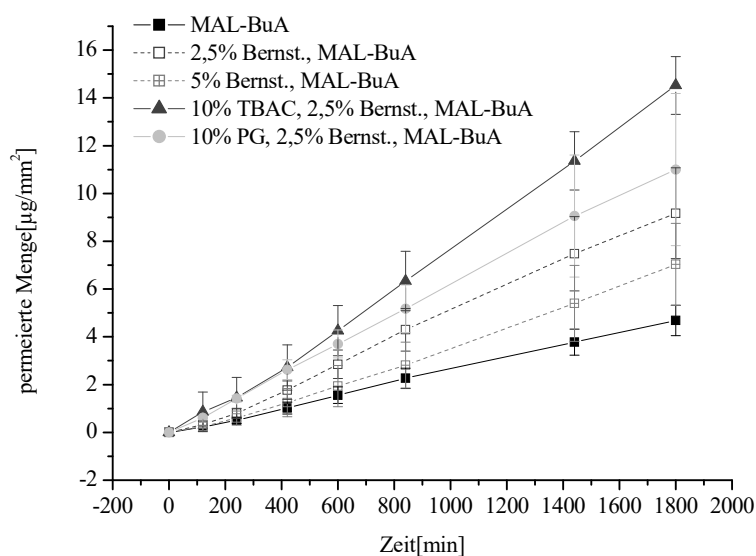


Abbildung 4.29: Permeation aus MAL-BuA mit 20% Lidocain

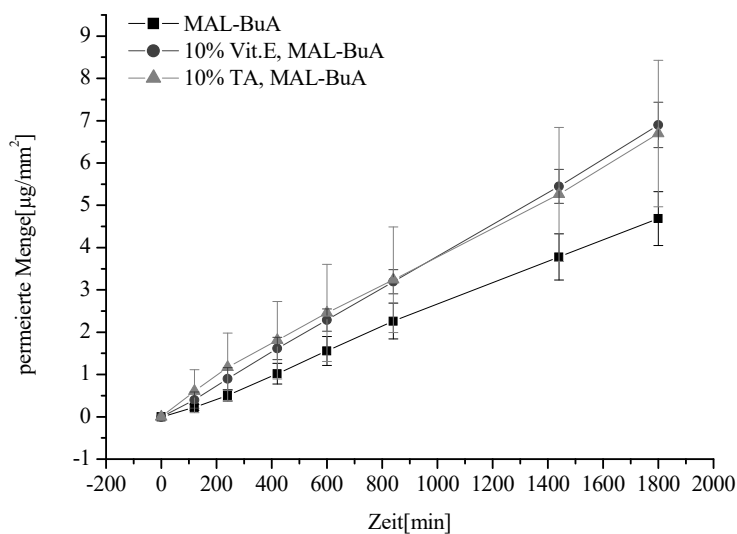


Abbildung 4.30: Permeation aus MAL-BuA mit 20% Lidocain

durch diesen Zusatzstoff und mit dem verbesserten Kontakt zwischen SC und Matrix zusammenhängen.

Auch bei diesem Polymer ist zu beobachten, dass die Permeation von Lidocain, bei 2,5%-igem Bernsteinsäurezusatz, höher als bei Einarbeitung von 5% Bernsteinsäure ausfällt.

Auffällig ist, dass alle Zusätze die Lidocainpermeation aus MAL-BuA-Matrices mehr oder weniger stark verbessern. Dies ist insofern bemerkenswert, als MAL-BuA ohne Zusätze im Vergleich aller Polymere die niedrigsten Fluxdaten liefert. Eine Veränderung der Matrixzusammensetzung wirkt sich im geprüften Rahmen also grundsätzlich positiv aus.

Handelsprodukte

Neben den selbst hergestellten Pflastermatrices wurden zwei Lidocain-Handelsprodukte bezüglich ihrer Permeationseigenschaften untersucht und mit den selbsthergestellten Zubereitungen verglichen. Obwohl Anaesthcomp Gel die höchste Freisetzungsrate gezeigt hat, ergibt sich der geringste Flux von allen untersuchten Zubereitungen. Dies ist darin begründet, dass in dem Hydrogel der Arzneistoff nicht als freie Base vorliegt, sondern als hydrophiles Hydrochlorid. In EMLA-Creme liegt der Arzneistoff dagegen als freie Base vor. Genau genommen ist es eine eutektische Mischung aus Lidocain und Prilocain (je 2,5% m/m). In Abbildung 4.31 ist gut zu erkennen, dass die Permeation aus der EMLA-Creme wieder ohne Lag-Phase erfolgt und um ein Vielfaches schneller erfolgt, als aus Anaesthcomp Gel. Keine der untersuchten Zubereitungen erreicht vergleichbare Flux-Werte. Sie liegen um den Faktor 3-6 niedriger, als für EMLA-Creme. Ein weiterer Grund für die guten Permeationseigenschaften ist die Tatsache, dass es sich bei der Creme um ein halbfestes System handelt, dessen Viskosität deutlich geringer ist, als die der selbst hergestellten Pflastermatrices, weil die Viskosität den Permeationskoeffizienten beeinflusst. Außerdem könnte der Zusatz von Poly(oxyethylen)-54-hydriertem-Rizinusöl aufgrund seines amphiphilen Charakters eine permeationsfördernde Wirkung ausüben.

Wie schon bei den selbst hergestellten Rezepturen zu sehen war, verläuft die Permeation annähernd mit einer Kinetik 0. Ordnung. Das heißt, dass das SC als Kontrollmembran wirkt und die auf die Haut auftreffende Arzneistoffmenge über die gesamte Zeit so hoch ist, dass diese nicht zum limitierenden Faktor wird. Da ein Gleichgewicht zwischen ionisierter und freier Form vorliegt, kann der permeierende freie Anteil ständig nachgeliefert werden, wodurch der Flux über die Zeit konstant bleibt. Daneben kann eine Beeinflussung des SC durch Zusatzstoffe oder eine Verschiebung des Verteilungskoeffizienten zwischen Donor und SC zu veränderten Flux-Werten führen.

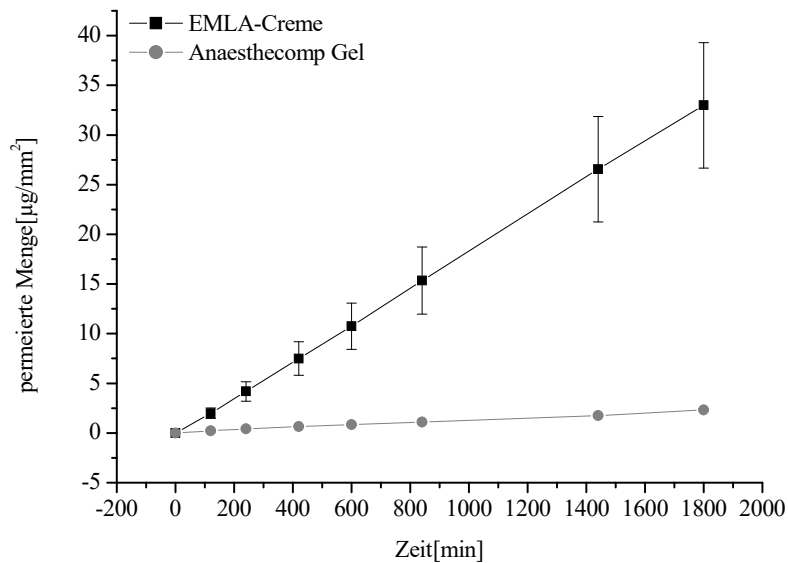


Abbildung 4.31: Permeation von Lidocain aus den Handelsprodukten

4.3.2 Diclofenac-Natrium

Die Permeation von Diclofenac-Natrium, welches in 10%-iger Konzentration in die reinen Polymere eingearbeitet wurde, erfolgt nur im Fall von MAG-BuA2 und MAG-EA2 signifikant verschieden. AcMAG-BuA zeigt mit MAG-EA2 vergleichbare Werte, die Signifikanz gegenüber MAG-BuA2 ist allerdings aufgrund der größeren Schwankungsbreite nicht mehr gegeben. MAL-BuA ergibt zu Beginn ebenfalls vergleichbare Werte, allerdings kommt es nach 32 Stunden zu einem tendenziellen, jedoch nicht signifikanten, Abflachen der Kurve. Die Permeation durch das gesamte SC beginnt wie bei Lidocain praktisch sofort, ohne nennenswerte Lag-Phasen und verläuft für alle Polymertypen annähernd nach einer Kinetik 0. Ordnung. Bei den Freisetzungsuntersuchungen haben MAG-BuA2 und MAG-EA2 signifikant höhere Freisetzungsraten als AcMAG-BuA und MAL-BuA gezeigt. Da diese Unterschiede bei den Permeationsuntersuchungen nicht zu erkennen sind, ist die Freisetzung des Arzneistoffs aus der Arzneiform nicht der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Das SC stellt damit wie erwartet die Kontrollmembran für den Arzneistoffdurchtritt dar.

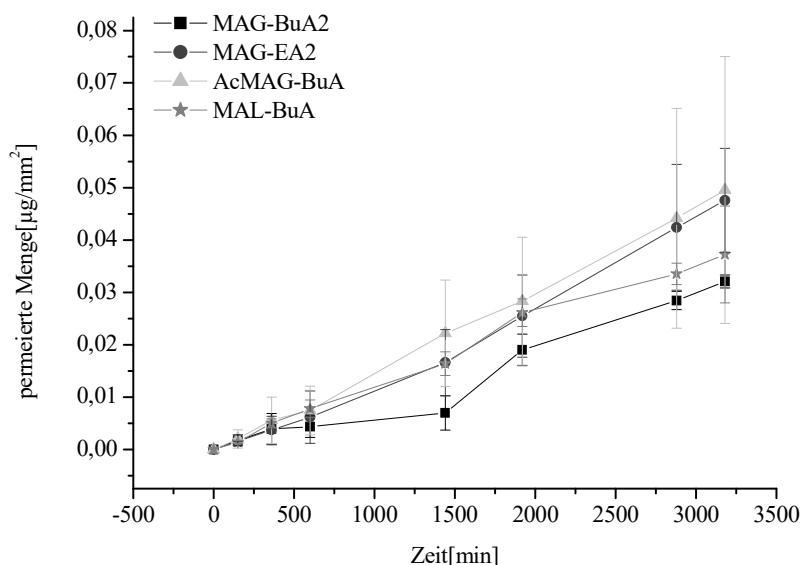


Abbildung 4.32: Permeation aus den Polymeren mit 10% Diclofenac-Natrium

MAG-BuA2

Alle Zusätze, bis auf 20% PEG, zu 10% Diclofenac-Natrium in MAG-BuA2 führen zu signifikant höheren Flux-Werten nach 53 Stunden (s. Abbildung 4.33, Abbildung 4.34).

Die drei Glycole, PG, TEG und PEG ergeben in 10%-iger Konzentration jeweils ähnliche Permeationserhöhungen. Vom Verlauf her fällt PEG auf, da es nicht mit einer Kinetik 0. Ordnung permeiert, sondern die Permeation über die Zeit zunimmt. Allerdings nimmt auch die Schwankungsbreite zu, weshalb eine Interpretation dieses Ergebnisses nicht zuverlässig möglich ist. Glycerol zeigt die geringste Beeinflussung der Permeation. Ein Grund für die verbesserte Permeation des Arzneistoffs durch die Zusätze ist die geringere Viskosität. Damit ist neben der erhöhten Diffusionsgeschwindigkeit im Polymer ein besserer Kontakt zwischen Matrix und SC möglich, wodurch es zu einem effizienteren Arzneistofftransport kommt. Thermoanalytisch konnte zusätzlich eine Beeinflussung des SC durch einige Zusatzstoffe (s.4.5.1) nachgewiesen werden. Dies trifft auf PG, TEG, Glycerol und TEG in Kombination mit Bernsteinsäure zu. Da bei den thermoanalytischen Untersuchungen das SC direkt mit den Zusatzstoffen inkubiert wurde, ist keine Aussage über den Einfluss der Polymermatrix selbst möglich, da in dieser das SC nicht inkubiert werden konnte und nach dem Aufbringen auf die Matrix eine Entfernung nicht mehr möglich war. Außerdem ist nur eine qualitative Aussage zur Beeinflussung des SC durch den Zusatzstoff möglich, da eine Abschätzung des Ausmaßes dieser Beeinflussung nicht möglich ist, insbesondere weil unklar ist, wie stark die Zusatzstoffe in der Polymermatrix gebunden werden und so nicht mehr zur Interaktion mit

dem SC zur Verfügung stehen. Als Hinweis sind diese Untersuchungen dennoch wertvoll und werden zur Interpretation der Ergebnisse verwendet.

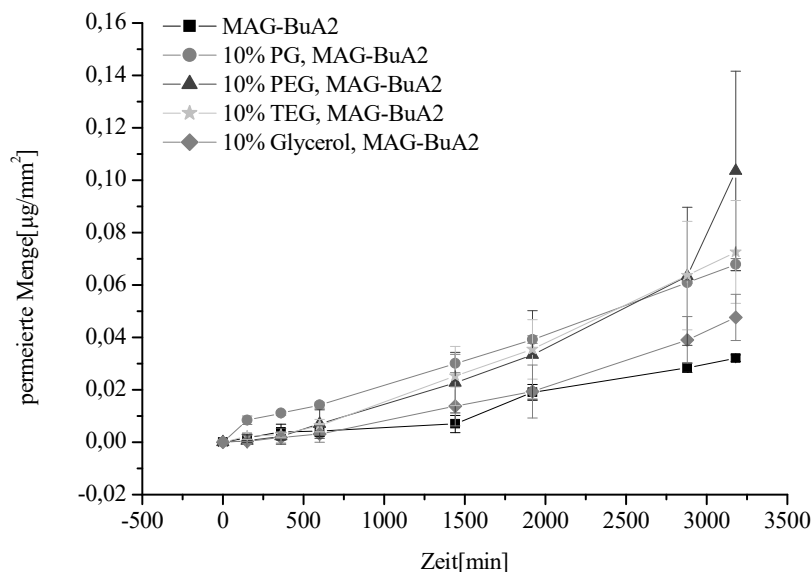


Abbildung 4.33: Permeation aus MAG-BuA2 mit 10% Diclofenac-Natrium

Bei einer Verdopplung der zugesetzten Menge TEG nimmt die Permeationsgeschwindigkeit weiter signifikant zu. Für PEG kann dieses nicht gezeigt werden, da der Arzneistofftransport durch 20% PEG gegenüber 10% sogar verlangsamt wird. Als Ursache kommen veränderte Lösungseigenschaften in Betracht, die bei 20% TEG geringer als bei 10% sind und bei PEG jeweils deutlich höher liegen (verändertes Gleichgewicht zwischen Donor und Akzeptor).

Zu einer erheblichen Zunahme der Permeation kommt es durch den Zusatz von 2,5% Bernsteinsäure (für 20% TEG um den Faktor 3,1 und für 20% PEG um den Faktor 11,5). Um die Permeationserhöhung durch Bernsteinsäure für die Zubereitung mit 10% TEG vergleichend untersuchen zu können, obwohl das SC der betreffenden Spenderin bereits aufgebraucht war, wurden die Untersuchungen für 20% TEG mit Bernsteinsäure zur Relativierung der Ergebnisse zusätzlich mit SC einer weiteren Spenderin wiederholt (s. Abbildung 4.35). Das „neue“ SC (in den Abbildungen mit „neu“ versehen) ist für den Arzneistoff etwa doppelt so durchlässig wie das alte. Zwischen der Zubereitung mit 10% und 20% TEG in Kombination mit 2,5% Bernsteinsäure ist kein signifikanter Unterschied festzustellen. Das Maximum der Permeation wird demnach bereits für 10% TEG + Bernsteinsäure erreicht. Werden die mit der „neuen“ Haut ermittelten Werte für 10% TEG aufgrund der höheren Durchlässigkeit dieses SCs halbiert und mit der Bernsteinsäure-freien Zubereitung verglichen, so resultiert ein Faktor von 11,6 im Vergleich zur Permeationserhöhung in Gegenwart von 20% PEG (s.o.). Bei den

Freisetzungsuntersuchungen hatte sich hingegen gezeigt, dass die durch die Zusatzstoffe resultierenden Freisetzungserhöhungen durch Bernsteinsäure in MAG-BuA2 und MAG-EA2 wieder aufgehoben wurden. Dies wurde mit der Protonierung des Diclofenacs durch die Bernsteinsäure begründet. Da die freie Säure deutlich lipophiler ist als das Natrium-Salz, ist

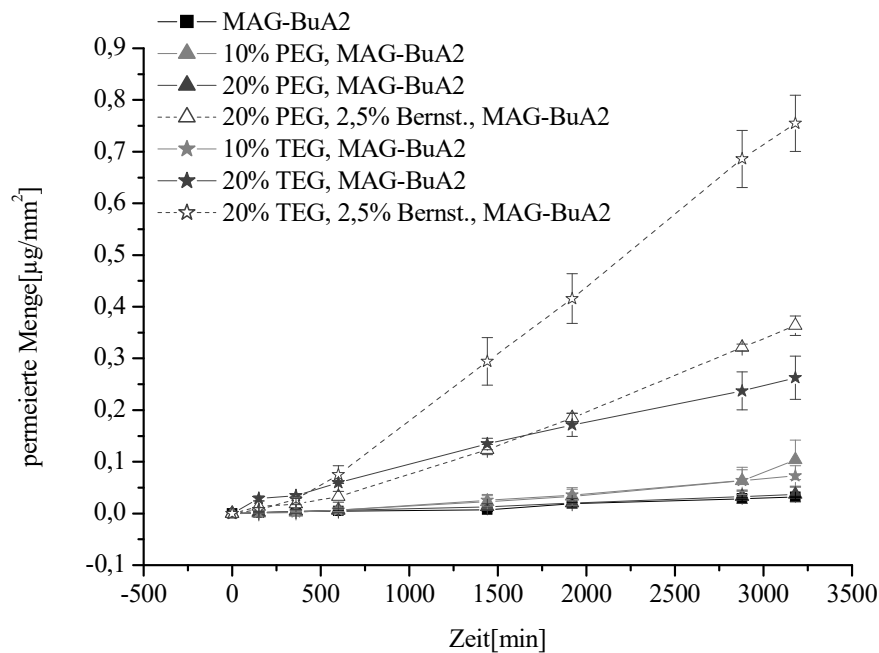


Abbildung 4.34: Permeation aus MAG-BuA2 mit 10% Diclofenac-Natrium

sie zwar schlechter wasserlöslich, kann jedoch deutlich besser das SC überwinden, was zu den höheren Permeationsverläufen führt. Weitere Faktoren, die für die erhöhten Permeationsraten sorgen, sind die Verschiebung des Verteilungskoeffizienten zwischen Donor und Akzeptor zur Akzeptorseite und die Tatsache, dass der T3-Übergang der SC-Lipide sich durch die Kombination von TEG + Bernsteinsäure mehr verschiebt als durch TEG alleine, was auf eine verstärkte Beeinflussung der Lipidstrukturen und damit auf eine erleichterte Permeabilität hindeutet.

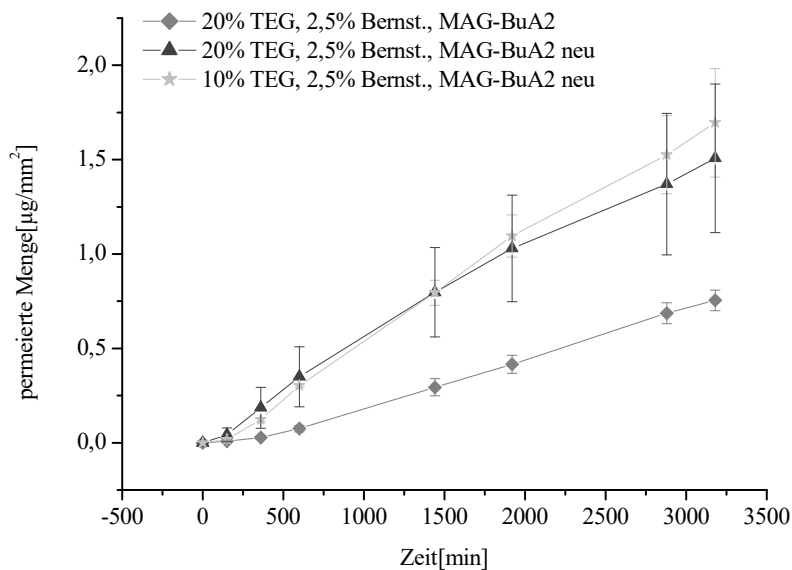


Abbildung 4.35: Permeation aus MAG-BuA2 mit 10% Diclofenac-Natrium (neue Haut)

MAG-EA2

Alle Zusätze zu MAG-EA2 erhöhen tendenziell die Permeation von Diclofenac-Natrium. Bis auf Glycerol und TEC fallen diese Erhöhungen signifikant aus. Wie schon bei MAG-BuA2 beobachtet, kommt es durch den Zusatz von Bernsteinsäure zum deutlichsten Anstieg der Flux-Werte (ohne weitere Zusätze um den Faktor 3,9 und in Verbindung mit 10% TEG um den Faktor 7,0) (s. Abbildung 4.36 und Abbildung 4.37). Da bei diesem Polymer im Gegensatz zu MAG-BuA2 (zu fest und zu spröde) die Herstellung einer Rezeptur mit Diclofenac-Natrium und Bernsteinsäure als einzigem Zusatz möglich war, wird deutlich, dass die Kombination von Bernsteinsäure und TEG nicht nur zu einem additiven, sondern zu einem synergistischen Effekt bezüglich der Permeationserhöhung des Arzneistoffs führt. Wie bei MAG-BuA2 bereits diskutiert kommt als Ursache eine Protonierung des Diclofenacs in Betracht, wobei die Beeinflussung des Verteilungskoeffizienten zwischen Donor und Akzeptor unabhängig von der An- oder Abwesenheit von TEG sein sollte. Es verändert sich auch nicht das Wasseraufnahmevermögen und die Viskosität (s. Abbildung 4.83 und Anhang 2). Die einzige gefundene Beeinflussung, die von der An- oder Abwesenheit von TEG abhängig ist, ist die Verschiebung des thermoanalytisch ermittelten SC-Übergangs T3, die damit in Zusammenhang mit dem synergistischen Effekt der Kombination aus TEG und Bernsteinsäure stehen muss (s. 4.5.1).

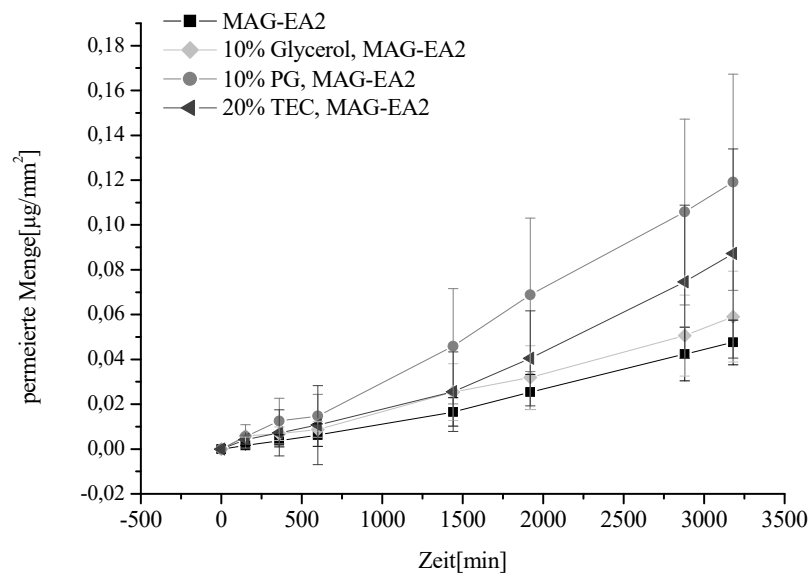


Abbildung 4.36: Permeation aus MAG-EA2 mit 10% Diclofenac-Natrium

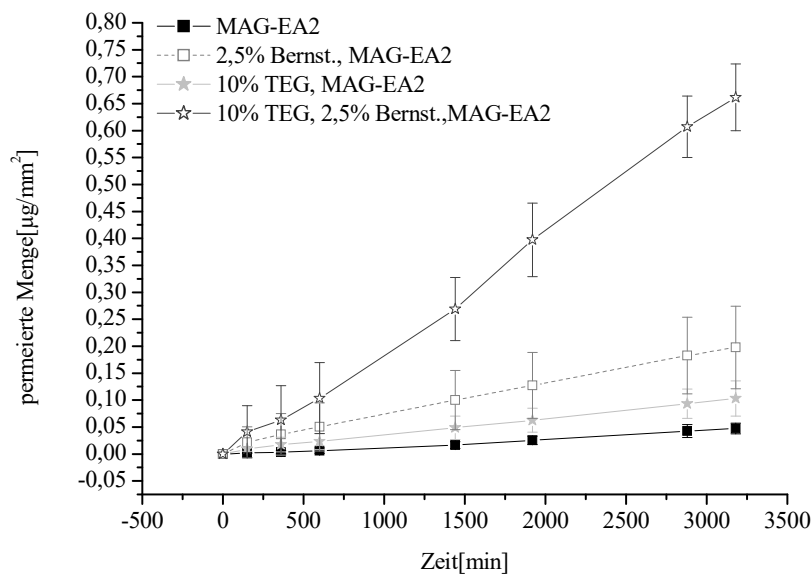


Abbildung 4.37: Permeation aus MAG-EA2 mit 10% Diclofenac-Natrium

AcMAG-BuA

In AcMAG-BuA eingearbeitet erhöhen 10% TEC tendenziell und 10% TEG verlangsamen signifikant als alleiniger Zusatz die Permeation von Diclofenac-Natrium (Abbildung 4.38 und Abbildung 4.39). 20% TEC ergeben dagegen ebenso wie 10% PG eine deutlich erhöhte

Permeationsrate. 10% PEG erhöht die Permeation signifikant (s. Abbildung 4.38). Wird wie bei MAG-EA2 zur reinen Diclofenac-Natrium-Polymer-Mischung bzw. zur TEG-haltigen

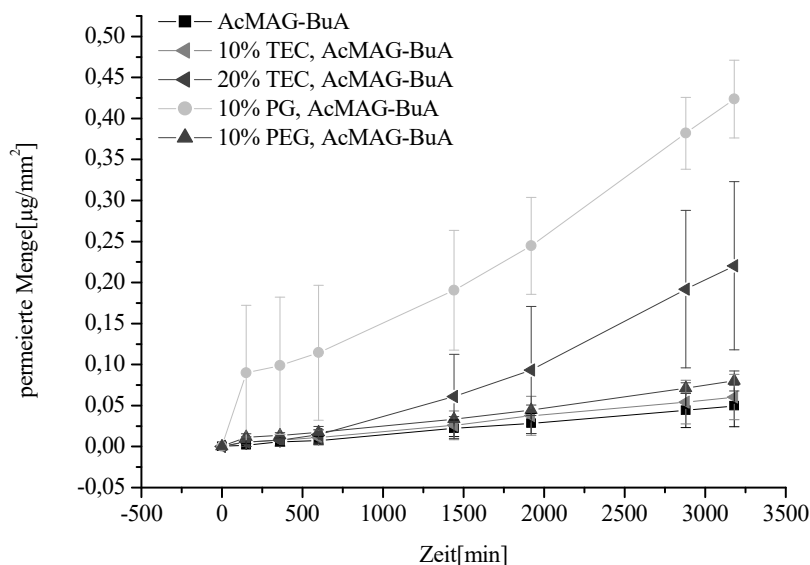


Abbildung 4.38: Permeation aus AcMAG-BuA mit 10% Diclofenac-Natrium

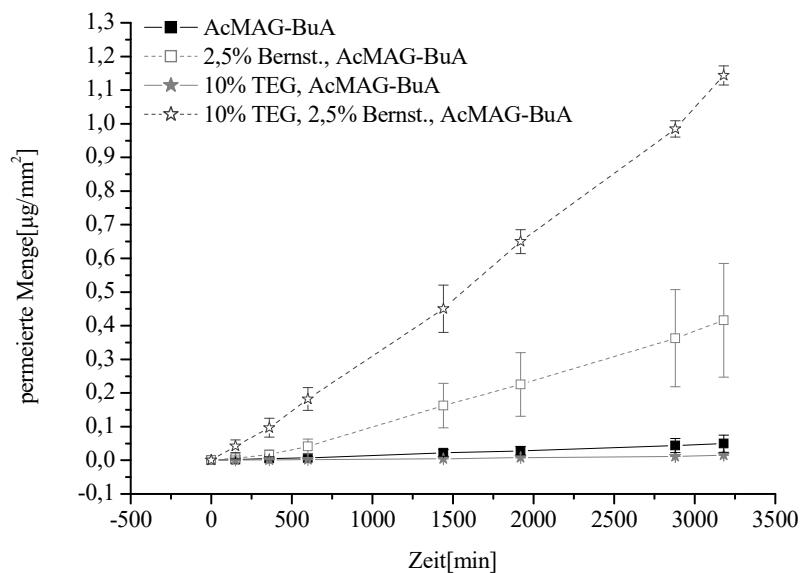


Abbildung 4.39: Permeation aus AcMAG-BuA mit 10% Diclofenac-Natrium

Zubereitung Bernsteinsäure hinzugefügt, so kommt es wieder zu einem sehr deutlichen Anstieg der Permeationsraten (ohne TEG um den Faktor 12,6 und mit TEG um den Faktor 89,3) (s. Abbildung 4.39). Hier zeigt sich wieder der bereits vorher beschriebene

synergistische Effekt einer Kombination aus Bernsteinsäure und TEG durch die Beeinflussung der Lipidbarriere.

MAL-BuA

10% TEC führen zu keiner signifikanten Beeinflussung der Permeation von Diclofenac-Natrium aus MAL-BuA. Wie bei AcMAG-BuA kommt es erst bei einem höheren Zusatz von 20% zu einer signifikanten Zunahme des Fluxes (s. Abbildung 4.40). 10% PG verändern die Permeation von Diclofenac-Natrium aus MAL-BuA nicht signifikant (s. Abbildung 4.41), obwohl die thermoanalytischen Untersuchungen für PG einen deutlichen Effekt gezeigt haben (Abbildung 4.63). Dazu passen die Ergebnisse von [Devi und Paranjothy, 1999], die Untersuchungen zur Permeation von Diclofenac-Diethylamin aus einer Ethylhexyl-acrylat- / Vinylacetat-Matrix durchgeführt haben. Die aus dieser Grundlage permeierte Menge war ohne weitere Zusätze zum Erreichen therapeutischer Dosen zu gering. Ein Zusatz von Permeationsverbesserern (u.a. Propylenglykol) zur Matrix führte allerdings nicht zu einer signifikanten Veränderung des Fluxes. Wurde allerdings die Haut mit den entsprechenden Stoffen, gelöst in Ethanol, vorbehandelt, so kam es, besonders bei den Mischungen, die Propylenglykol enthielten, zu deutlich höheren Permeationsraten. In jener Arbeit findet sich also ebenfalls eine Diskrepanz zwischen dem Einwirken von Propylenglykol nach Freigabe aus einer Polymermatrix und dem direkten Kontakt aus ethanolischer Lösung.

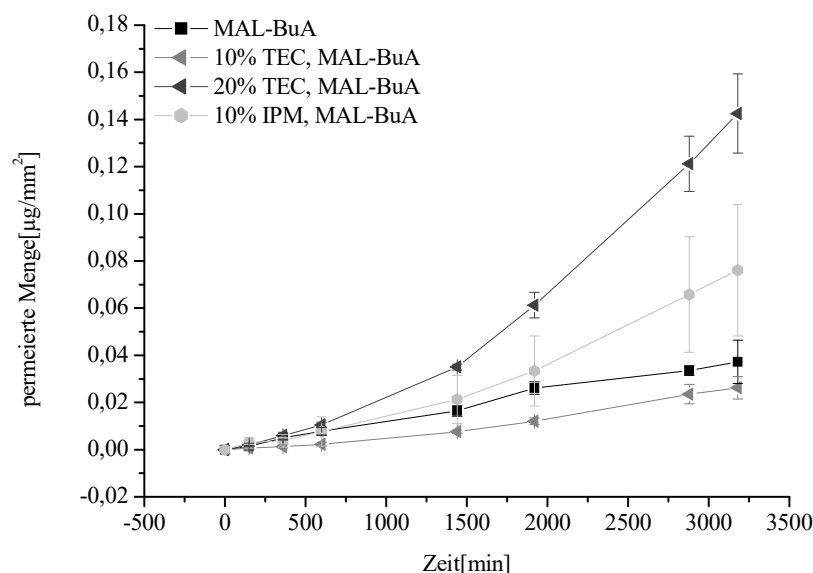


Abbildung 4.40: Permeation aus MAL-BuA mit 10% Diclofenac-Natrium

IPM, welches ebenfalls thermoanalytisch eine Beeinflussung der SC-Lipide gezeigt hat (Abbildung 4.63), übt nach Freigabe aus der Polymermatrix wiederum einen permeationsfördernden Effekt aus, der außerdem in der Verminderung der Löslichkeit des AS begründet ist (Tabelle 7).

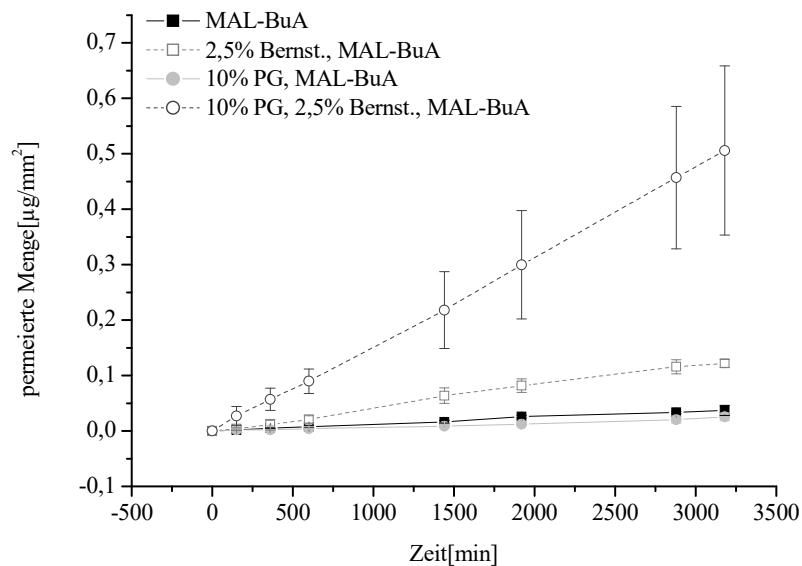


Abbildung 4.41: Permeation aus MAL-BuA mit 10% Diclofenac-Natrium

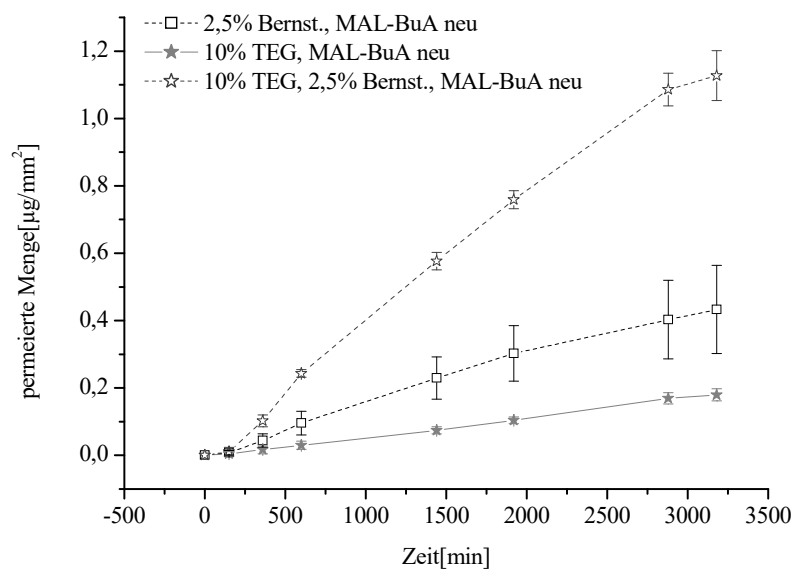


Abbildung 4.42: Permeation aus MAL-BuA mit 10% Diclofenac-Natrium (neue Haut)

Ein Zusatz von Bernsteinsäure führt wie in den vorigen Fällen wieder zu einem deutlichen Anstieg der Permeationsgeschwindigkeit (ohne weitere Zusatzstoffe um den Faktor 3,7, mit PG um den Faktor 18,9 und mit TEG um den Faktor 7,0). Hier ist wieder der synergistische Effekt zwischen den kurzkettigen Glykolen TEG oder PG und Bernsteinsäure zu erkennen (Begründung s.o.).

Handelsprodukte

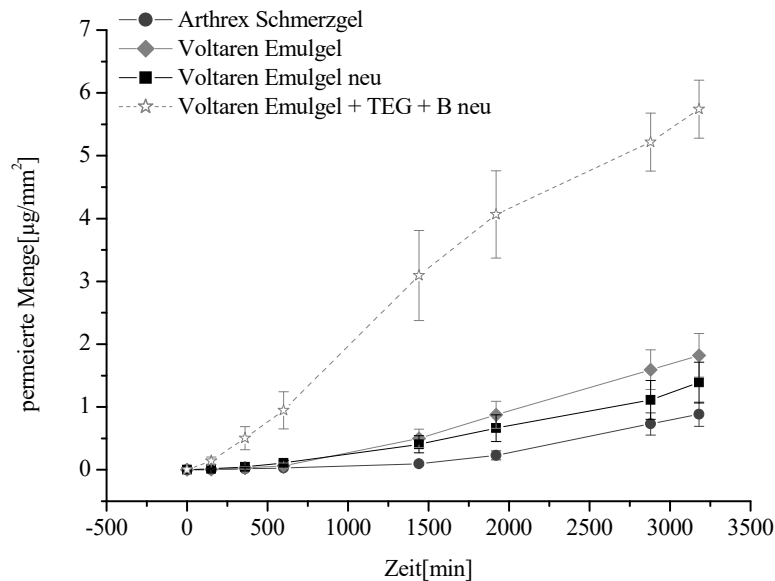


Abbildung 4.43: Permeation von Diclofenac aus den Handelsprodukten (Haut verschiedener Spenderinnen im Vergleich)

Die Permeation von Diclofenac aus den Handelsprodukten verläuft deutlich schneller als aus den untersuchten Polymermatrizes. Dies ist nicht überraschend, da halbfesten Zubereitungen im Vergleich zu Polymermatrizes deutlich mehr permeationsfördernde Stoffe zugesetzt werden können. Zusätzlich besitzen die Handelsprodukte eine deutlich geringere Viskosität, wodurch sich ein besserer Kontakt zwischen Zubereitung und SC ergibt und der Diffusionskoeffizient des Arzneistoffs in das SC ansteigt.

Um den für die Polymermatrizes gefundenen synergistischen Effekt zwischen TEG und Bernsteinsäure auch in einer Cremeformulierung untersuchen zu können, wurden diese beiden Substanzen in einem zusätzlichen Versuch zu Voltaren Emulgel zugesetzt. Wie zu erkennen ist, kommt es auch in diesem Fall zu einer deutlichen Zunahme der Permeationsgeschwindigkeit (um den Faktor 3,6).

Puffer

Um die Effekte der Zusatzstoffe weiter zu untersuchen, wurden sie in Diclofenac-Natrium-Puffer-Suspensionen eingearbeitet und diese als Donorzubereitung analog den vorherigen Permeationsexperimenten eingesetzt. Allgemein sind die Permeationsgeschwindigkeiten im Vergleich zu den Polymermatrices recht hoch (in der Größenordnung der Handelsprodukte), da die Affinität des Wirkstoffs zu diesem Donor recht gering ist und somit der Verteilungskoeffizient auf die Seite des Akzeptors verschoben ist. Dies ist auch an den im Vergleich zu den Pflasterzubereitungen geringeren Löslichkeiten (s. 4.6.2) zu erkennen. Der umgekehrt proportionale Zusammenhang von Löslichkeit und Permeationsgeschwindigkeit ist in der Literatur bereits beschrieben [Minghetti et al., 2007]. Zusätzlich hat diese Art von „Zubereitung“ eine sehr geringe Viskosität, wodurch es zu einem Anstieg des Diffusionskoeffizienten kommt.

Wie in Abbildung 4.44 und Abbildung 4.45 dargestellt, kommt es durch PEG und Bernsteinsäure zu einer signifikanten Verminderung des Fluxes. Tendenziell führen TEG und PG ebenfalls zu einer verlangsamten Permeation, während IPM, TEC und Glycerol keinen Effekt zeigen. Diese Zusatzstoffe in der angebotenen Menge reichen offensichtlich nicht aus, um einen Effekt auf das SC ausüben zu können. Die festgestellte Permeationshemmung ist, bis auf Bernsteinsäure, über die durch die Zusatzstoffe gesteigerte Affinität des Wirkstoffs zum Donor zu erklären.

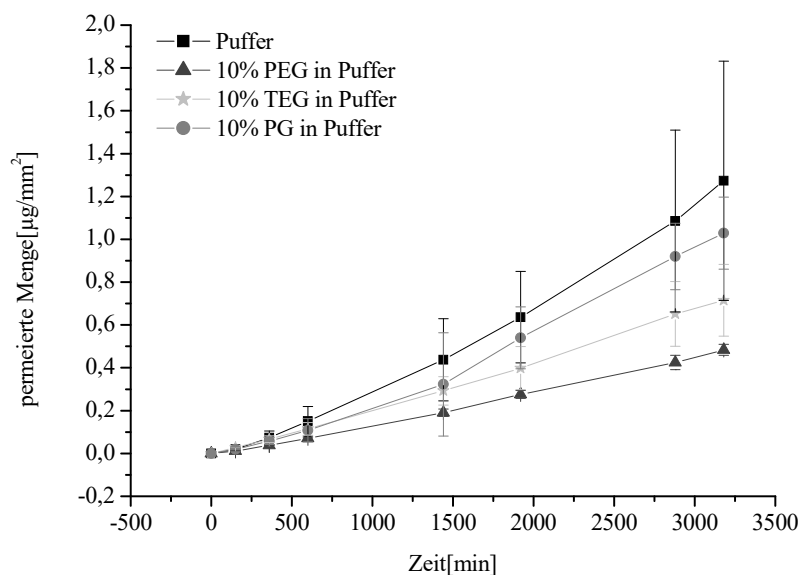


Abbildung 4.44: Permeation aus wässrigen, gepufferten Suspensionen mit 5% Diclofenac-Natrium

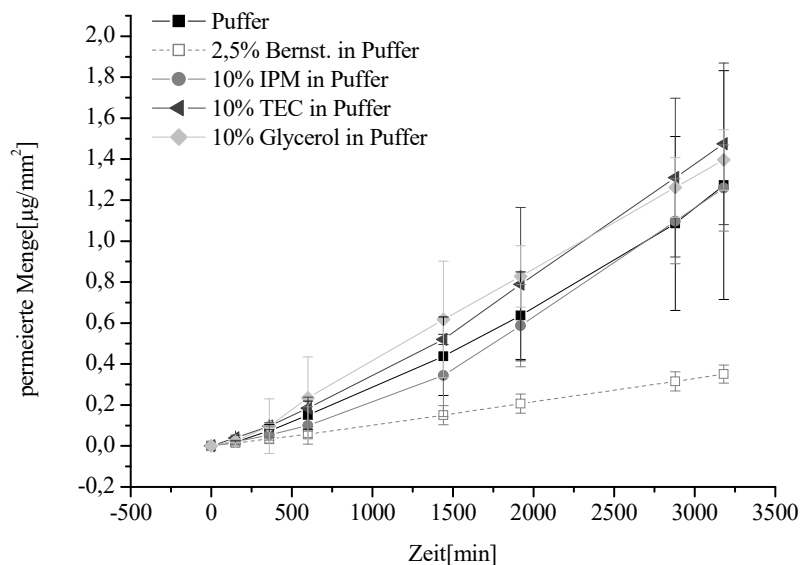


Abbildung 4.45: Permeation aus wässrigen, gepufferten Suspensionen mit 5% Diclofenac-Natrium

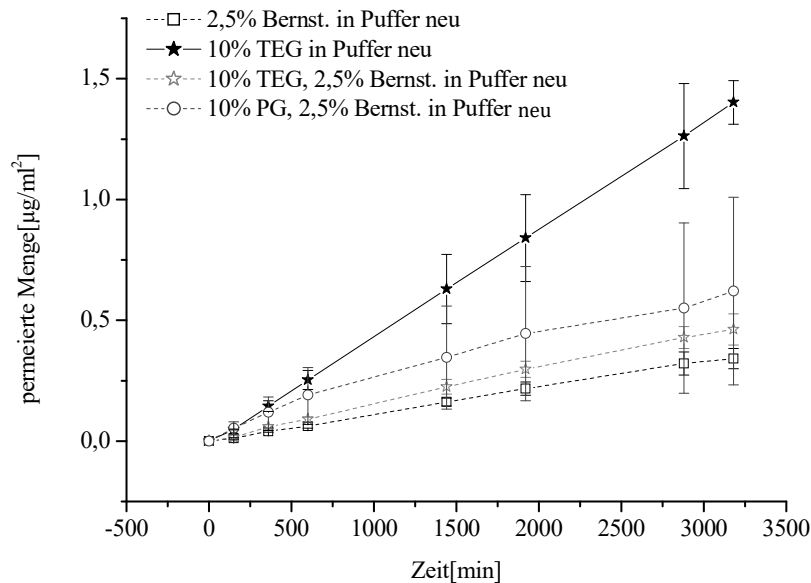


Abbildung 4.46: Permeation aus wässrigen, gepufferten Suspensionen mit 5% Diclofenac-Natrium (neue Haut)

Zusätzliche Untersuchungen wurden mit SC einer anderen Spenderin durchgeführt, welches sich in vorhergehenden Experimenten schon als für Diclofenac-Natrium durchlässiger herausgestellt hatte. Hier ist zu erkennen, dass Bernsteinsäure wieder zu einer geringeren Permeation im Vergleich zu TEG führt. Wird TEG oder PG in Kombination mit Bernsteinsäure eingesetzt, so stellt sich bei den vorliegenden Experimenten der für Polymermatrizes und Handelszubereitungen gefundene synergistische Effekt nicht ein (s.

Abbildung 4.46). Bei den Matrices und den halbfesten Zubereitungen hatte die Protonierung des Diclofenacs zur Folge, dass mehr Moleküle als freie Säure pro Zeiteinheit auf das SC trafen. Da diese Form die lipophilere ist, kann sie das SC deutlich besser überwinden. Bei den in Puffer durchgeführten Untersuchungen kommt es auch zu einer Protonierung des Diclofenacs durch Bernsteinsäure, da die Pufferkapazität nicht ausreicht, alle Protonen abzufangen (messbare Erniedrigung des pH-Wertes lag vor). Allerdings führt das in diesem Fall dazu, dass eine geringere Menge an Diclofenac-Säure auf das SC auftrifft, da die Löslichkeit deutlich reduziert wird und so im Gleichgewicht weniger Moleküle der freien Säure in Lösung vorliegen. Deshalb kommt es zu der gefundenen Verminderung der Permeationsgeschwindigkeit.

4.4 Rheologische Untersuchungen

Die viskoelastischen Eigenschaften der Klebmatrix bei Drug-In-Adhesive-Systemen sind verantwortlich für die Zuverlässigkeit des Klebens auf der Haut und bestimmen hauptsächlich, wie lange ein Pflaster appliziert werden kann. Auf diese Weise greifen diese Parameter entscheidend in den Drug-Delivery-Prozess mit ein, weshalb sie in der vorliegenden Arbeit mit untersucht wurden.

Die zur Herstellung von Pflastermatrices eingesetzten Polymergrundlagen sind ohne weitere Zusätze meist sehr spröde, weshalb sie schon bei den geringen Belastungen des normalen Gebrauchs (Biegen, Dehnen, Abziehen) zum Zerschneiden neigen [Tighzert et al., 2005]. Durch den Zusatz von Weichmachern kommt es zu einer Zunahme der Dehnbarkeit, allerdings gleichzeitig zu einer Abnahme der Festigkeit der Filme [Abd Karim et al., 2006]. Diese Festigkeitsabnahme ist so lange von untergeordneter Bedeutung bzw. hat sogar einen positiven Effekt, wie das Pflaster beim Aufbringen auf oder beim Abziehen von der Haut nicht zerstört wird [Nussinovitch et al., 2008].

Das Aufkleben und das Entfernen des Pflasters von der Haut sind zwei sehr unterschiedliche Prozesse und benötigen unterschiedliche Eigenschaften der Klebmatrix. Wird ein Pflaster unter leichtem Druck auf die Haut aufgebracht, so ist dieses ein langsamer Prozess und die Matrix muss fließfähig sein ($\delta > 45^\circ$), um einen engen Kontakt mit der Haut herzustellen [Hammond, 1989]. Wird das Pflaster wieder entfernt, so ist dieses ein schneller Prozess. Damit keine Reste des Pflasters auf der Haut zurückbleiben, muss die Kohäsion der Matrix hoch sein. Die Matrix sollte also eher die Eigenschaften eines Feststoffs aufweisen ($\delta < 45^\circ$) [Aubrey, 2005].

Um diesen Tatsachen Rechnung zu tragen werden bei Oszillationsversuchen zur Simulation des Aufklebens eines Pflasters niedrige Oszillationsfrequenzen und zur Simulation des Abziehens hohe Frequenzen angewendet.

In einer Arbeit von [Chu, 1991] wurden verschiedene Mischungen aus Naturkautschuk mit Harzen bezüglich ihrer Eignung für transdermale Pflaster untersucht. Aus dieser Arbeit ließen sich zwei Kriterien für gute viskoelastische Eigenschaften einer Klebmatrix ableiten:

$$G^I(\omega = 0,1 \text{ rad/s}) \sim 2\text{-}4 \cdot 10^4 \text{ Pa} \quad \text{und} \\ 5 < [G^I(\omega = 100 \text{ rad/s}) / G^I(\omega = 0,1 \text{ rad/s})] < 300$$

In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb mit den gleichen Frequenzen gearbeitet ($0,1 \text{ rad/s} \sim 0,016 \text{ Hz}$ und $100 \text{ rad/s} \sim 16 \text{ Hz}$), um zu überprüfen, ob die Kriterien von Chu auch auf die verwendeten Polymere anzuwenden sind. Die zusammengestellten Daten finden sich in Anlage 1. Hier ist zu erkennen, dass bezüglich des ersten Chu-Kriteriums 40,3% von den insgesamt 82 untersuchten Proben ein kleineres, 51,2% ein höheres und nur 8,5% ein Speichermodul von $2\text{-}4 \cdot 10^4 \text{ Pa}$ aufweisen.

Bei dem zweiten Chu-Kriterium ($5 < [G^I(\omega = 100 \text{ rad/s}) / G^I(\omega = 0,1 \text{ rad/s})] < 300$) gibt es eine deutlich bessere Übereinstimmung. So findet sich in nur drei Fällen (3,7%) ein kleinerer Wert als 5 und in nur zwei Fällen (2,4%) ein größerer Wert als 300. Die Übereinstimmungen des ersten Kriteriums gehören dabei mit in die Schnittmenge des zweiten Kriteriums.

Die Interpretation rheologischer Untersuchungsergebnisse bezüglich der voraussichtlichen Klebeeigenschaften eines Pflasters ist insofern schwierig, als rheologische Parameter aus der Gesamtmatrix resultieren und nicht nur aus der Kontaktfläche [Maillard-Salin et al., 2000].

Die arzneistoffhaltigen Rezepturen wurden zusätzlich bezüglich ihrer Konsistenz und Klebrigkeit sensorisch, d.h. über die Art, wie sie sich subjektiv anfühlen und kleben, untersucht (die Unzulänglichkeiten der gängigen Messmethoden wurden oben bereits diskutiert). Dies wurde getan, weil [Minghetti et al., 1999b] schon festgestellt hatten, dass der subjektive “Thump tack test”, bei dem der Daumen für eine kurze Zeit auf das Pflaster aufgedrückt wird, trotz seiner schwierigen Quantifizierbarkeit die realitätsnahesten Ergebnisse liefert.

Bei den eigenen Untersuchungen wurde darüber hinaus zwischen Konsistenz und Klebrigkeit differenziert. Es waren 19,7% zu fest, 57,8% wiesen eine gute Konsistenz auf und 22,5% waren zu weich. 26,8% waren zu wenig klebrig, 50,7% zeigten eine gute Klebrigkeit und 22,5% waren zu klebrig. Eine sowohl gute Konsistenz als auch gute Klebrigkeit wiesen

50,7% auf, also gut die Hälfte der hergestellten Rezepturen. Dieser Wert liegt viel höher als die 8,5%, die beide Chu-Kriterien erfüllen und die Matrices darüber als geeignet einzustufen wären.

[Ho und Dodou, 2006] führten rheologische Untersuchungen an PSAs auf Silikonbasis zu deren Klebeeigenschaften durch und stellten auch fest, dass der als geeignet eingestufte Bereich nicht mit den Kriterien von Chu übereinstimmte. Sie erweiterten den Bereich für G^I auf $0,5-4 \cdot 10^4$ Pa. Werden diese Kriterien bei den in der vorliegenden Arbeit erzielten Daten angesetzt, so fallen schon 23,2% in den akzeptablen Bereich.

Die gemäß Konsistenz und Klebrigkeit als akzeptabel eingestuften selbst hergestellten Zubereitungen zeigen einen Bereich für G^I von $7,37 \cdot 10^2$ Pa bis $2,95 \cdot 10^6$ Pa. 72,2% davon fallen in einen Bereich zwischen $1,04 \cdot 10^4$ Pa und $3,97 \cdot 10^5$ Pa, weshalb der Bereich für G^I , der einen Großteil der geeigneten Zubereitungen abdeckt, im vorliegenden Fall als $1 \cdot 10^4 - 4 \cdot 10^5$ Pa angegeben werden kann. Auffällig ist dabei die deutliche Erweiterung des Bereiches zu größeren Werten. Knapp 60% der Werte, die von den neu gewählten Kriterien abgedeckt sind, fallen in den Bereich $> 4 \cdot 10^4$ Pa und liegen damit oberhalb der Werte für die anderen Materialien. Es kann also festgehalten werden, dass, wie schon bei [Ho und Dodou, 2006] zu sehen war, unterschiedliche Materialien unterschiedliche Bereiche von G^I zeigen, in denen für TTS geeignete Klebmatrices liegen. Das zweite Kriterium von Chu kann dagegen für die unterschiedlichen Materialien ohne Einschränkungen angewendet werden.

Neben der Auswertung über das elastische Modul wurde eine weitere Differenzierung über den Phasenwinkel versucht. Die Phasenwinkel aller Zubereitungen wurden nach Klassierung in solche mit guter, bzw. zu fester oder zu weicher Konsistenz und Zubereitungen mit guter, bzw. zu geringer oder zu starker Klebrigkeit bei 0,1 und 100 rad/s untersucht. Es ergaben sich folgende Werte (Tabelle 1 und Tabelle 2):

Konsistenz	Mittelwert	Standardabweichung	Klebrigkeit	Mittelwert	Standardabweichung
zu fest	42,5	9,0	zu wenig	44,6	8,8
gut	53,3	12,0	gut	53,8	12,5
zu weich	67,4	13,2	zu klebrig	67,4	13,2

Tabelle 1: Phasenwinkel [°] der Rezepturen bei 0,1 rad/s

Konsistenz	Mittelwert	Standardabweichung	Klebrigkeit	Mittelwert	Standardabweichung
zu fest	23,1	14,0	zu wenig	25,8	13,6

gut	39,2	12,3	gut	40,1	12,5
zu weich	48,0	9,7	zu klebrig	48,0	9,7

Tabelle 2: Phasenwinkel [°] der Rezepturen bei 100 rad/s

Statistische Untersuchungen der Ergebnisse zur Konsistenz bzw. Klebrigkeit zeigten, dass sich die verschiedenen Klassen signifikant voneinander unterscheiden. Es kann also auch über den Phasenwinkel abgeschätzt werden, ob es sich um eine geeignete oder ungeeignete Pflastermatrix handelt.

Im Folgenden sollen nun die Auswirkungen von Zusätzen auf die Phasenwinkel im Einzelnen untersucht werden:

4.4.1 Lidocain

In Abbildung 4.47, in der **MAG-BuA1** Matrices mit und ohne Zusätze dargestellt sind, ist zu erkennen, dass die Phasenwinkel δ bei $\omega = 0,1$ rad/s über denen bei $\omega = 100$ rad/s liegen. Dies bedeutet, dass alle Zubereitungen bei niedrigen Frequenzen einen höheren viskosen Anteil haben als bei hohen Frequenzen. Dies ist, sowohl für die Klebrigkeit der Matrix, als auch für die Entfernbarkeit von der Hautoberfläche, eine wichtige Voraussetzung. Je größer der Unterschied der Phasenwinkel bei den verschiedenen Frequenzen ist, desto stärker geschwindigkeitsabhängig sind die Eigenschaften der jeweiligen Matrix.

Wird MAG-BuA1 10% Lidocain zugesetzt, so kommt es zu keiner Veränderung des Phasenwinkels bei 100 rad/s, die Abzieheigenschaften der Matrix bleiben also gleich. Allerdings kommt es zu einem Anstieg des Phasenwinkels bei 0,1 rad/s von $38,6^\circ$ (eher feststoffartiges Verhalten) auf $46,7^\circ$, weshalb die Matrix aufgrund eines höheren viskosen Anteils in der Lage ist, zu kleben. Dies passt auch zur subjektiven Einteilung der Rezepturen, nach der MAG-BuA alleine nicht geeignet ist, jedoch mit 10% bzw. 20% Lidocain-Zusatz eine für therapeutische Pflaster geeignete Konsistenz und Klebrigkeit aufweist. 20% Lidocain beeinflussen den Phasenwinkel bei 100 rad/s deutlich. Da er aber nicht über 45° ansteigt, bei dieser Frequenz also weiter die feststoffartigen Eigenschaften dominieren, steht der Abziehbarkeit dieser Matrix nichts im Wege. Der starke Anstieg des Phasenwinkels lässt eine konzentrationsabhängige Interaktion des Arzneistoffs mit der Polymergrundlage deutlich erkennen, was auch andere Forschergruppen schon zeigen konnten. [Ho und Dodou, 2006] führten Untersuchungen zur Einflussnahme von Nortryptilin-HCl und Paracetamol auf Silikonmatrizes durch. Bei ihnen war zu erkennen, dass mit steigendem Arzneistoffzusatz der Phasenwinkel kleiner und damit die Matrix fester wurde. Klebkraftversuche mit Acrylat-Matrizes, denen Miconazol-Nitrat zugesetzt wurde, ergaben verringerte Klebkräfte [Minghetti

et al., 1999]. Auch ein Zusatz von Steroiden zu Silikonmatrizes resultierte in verringerten Klebeeigenschaften [Toddywala et al., 1991]. Werden die Ergebnisse der Klebeversuche auf die viskoelastischen Eigenschaften der Matrizes übertragen, so ist bei einer

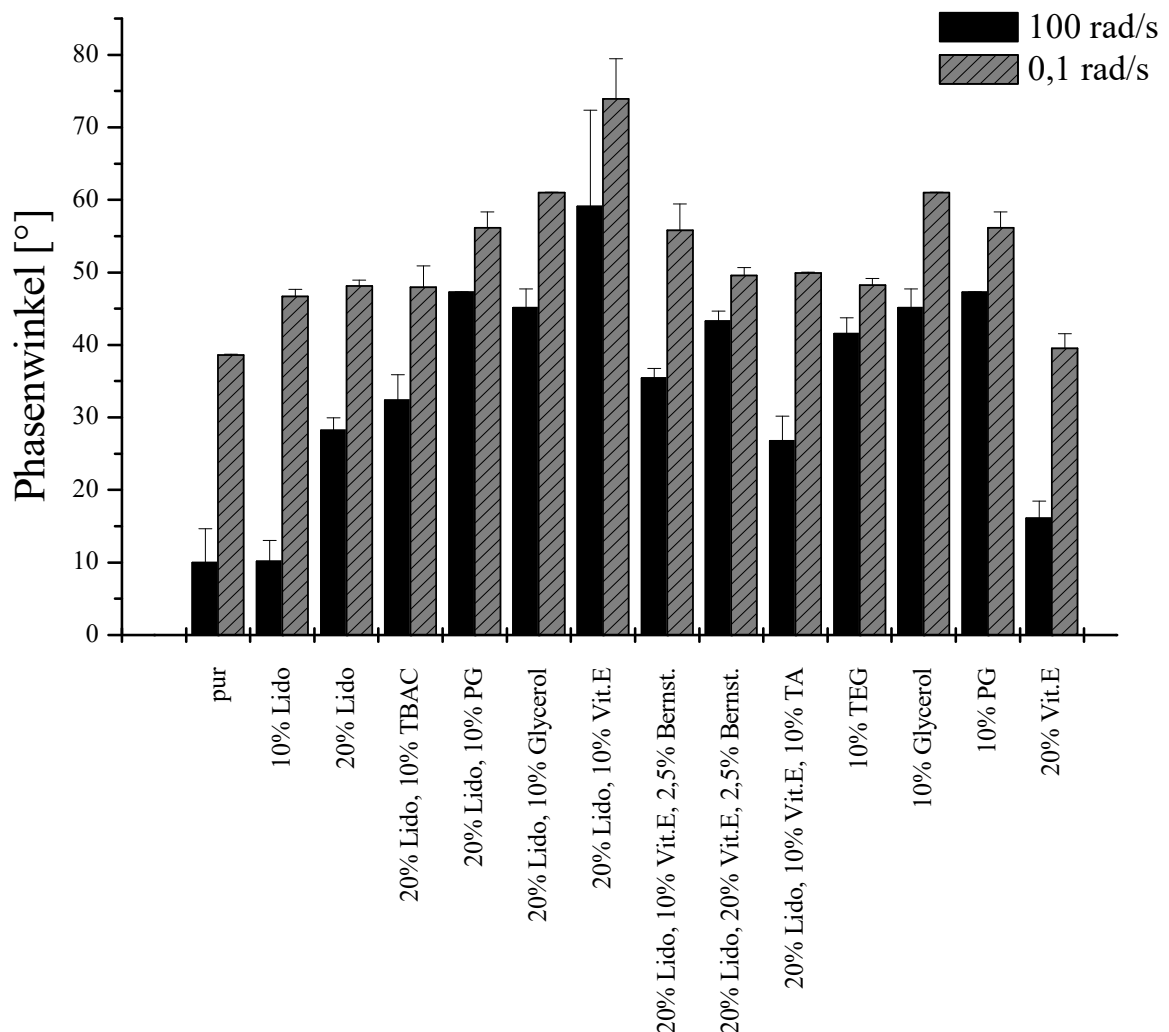


Abbildung 4.47: Phasenwinkel von MAG-BuA1 mit verschiedenen Zusätzen bei 0,1 und 100 rad/s (n=3)

erleichterten Abziehbarkeit von einem Anstieg des elastischen Anteils bei hohen Frequenzen, wie sie beim Klebkraftversuch entstehen, auszugehen (kleinerer Phasenwinkel ~ leichtere Abziehbarkeit). Entsprechend bedeutet eine verminderte Klebkraft, dass die Matrix bei niedrigen Frequenzen verstärkt ihre feststoffartigen Eigenschaften (kleinerer Phasenwinkel ~ geringere Klebeeigenschaften) zeigen würde. Dieser Effekt wurde von [Taghizadeh und Lahootifard, 2003] auf die An- oder Abwesenheit von Wasserstoffbrücken zwischen dem Zusatz und dem Polymer zurückgeführt. Kommt es zur Bildung von Wasserstoffbrücken, so nimmt der elastische Anteil zu und damit die Klebkraft ab. Entstehen diese Bindungen nicht,

so nimmt der viskose Anteil und damit die Klebkraft zu (am Beispiel von Ölsäure in einer Polyacrylatmatrix gezeigt).

Lidocain verhält sich konträr zu den Ergebnissen anderer Forschergruppen. Hier muss es also zu einer Interaktion des Arzneistoffs mit den Polymerketten kommen, die derart ist, dass Interaktionspunkte getrennt bzw. auf den Arzneistoff übertragen werden und so die elastischen Eigenschaften des Polymers abnehmen. Der Unterschied der Phasenwinkel bei 10% und 20% Lidocain-Zusatz deutet darauf hin, dass es zunächst nur zu einer leichten Lockerung von Bindungen kommt, die nur bei niedrigen Frequenzen zu einer Überwindung der Bindungskräfte führt (leicht erhöhter Phasenwinkel bei 0,1 rad/s). Wird die zugesetzte Menge Arzneistoff erhöht (20%), so werden verstärkt sekundäre Bindungen der Polymermatrix getrennt, was sich in einer deutlichen Abnahme der elastischen Eigenschaften auch bei hohen Frequenzen äußert. Der Einfluss von Lidocain ist im Vergleich zu TEG, Glycerol und PG allerdings nur schwach ausgeprägt. Bei den auch als klassische Weichmacher eingesetzten Hilfsstoffen kommt es bei einem 10%-igen Zusatz zu einem deutlich stärkeren Anstieg des Phasenwinkels. In allen drei Fällen ist dieser Anstieg ähnlich stark ausgeprägt und kann, neben der Trennung sekundärer Bindungen, auf einen Verdünnungseffekt, wie auch von [Jones et al., 2001] beschrieben, zurückgeführt werden. Werden 10% Glycerol oder PG einer Zubereitung, die neben MAG-BuA1 auch 20% Lidocain enthält, zugesetzt, so kommt es auch hier zu einem ähnlichen Anstieg der Phasenwinkel, was in einem vergleichbaren Ausmaß auch für TEG (keine untersuchte Rezeptur) zu erwarten wäre und sich in abgeschwächter Form für TBAC zeigt. Nur 20% Vitamin E in MAG-BuA1 zeigt einen im Vergleich zu Lidocain verminderten Effekt auf den Phasenwinkel. Hier scheint es also nicht nur zu einer Trennung von Bindungen zu kommen, sondern es werden auch neue Bindungen geknüpft. Wird zusätzlich Lidocain in diese Rezeptur eingearbeitet, so kommt es zu einer überadditiven Zunahme der Phasenwinkel. Offensichtlich wird die postulierte Ausbildung von Bindungen zwischen Vitamin E und MAG-BuA1 in Gegenwart von Lidocain verhindert. Diese Zunahme des Phasenwinkels kann durch Substanzen, die als Vernetzer wirken, abgeschwächt werden (zu erkennen an der Abnahme der Phasenwinkel und an der Zunahme der komplexen Viskosität (s. Anlage 2) beim Zusatz von Bernsteinsäure oder TA).

MAG-EA1 ist das einzige der vier Polymere, bei dem in manchen Fällen (10% Lidocain, 10% Vit.E) die Phasenwinkel δ bei $\omega = 0,1$ rad/s kleiner als bei $\omega = 100$ rad/s sind. Dies legt die Vermutung nahe, dass diese Zubereitungen für Klebmatrizes nicht geeignet sind. Die subjektive-sensorische Beurteilung kommt allerdings zu gegenteiligen Ergebnissen und auch das zweite Chu-Kriterium wird insofern erfüllt, als das elastische Modul dieser Zubereitungen

bei hohen Frequenzen deutlich höher als bei niedrigen Frequenzen ist. Die Zunahme des viskosen Moduls ist zwar hoch, parallel zur Erhöhung des Phasenwinkels bei hohen Frequenzen, scheint aber in dem Zusammenhang nicht den entscheidenden Einfluss zu haben.

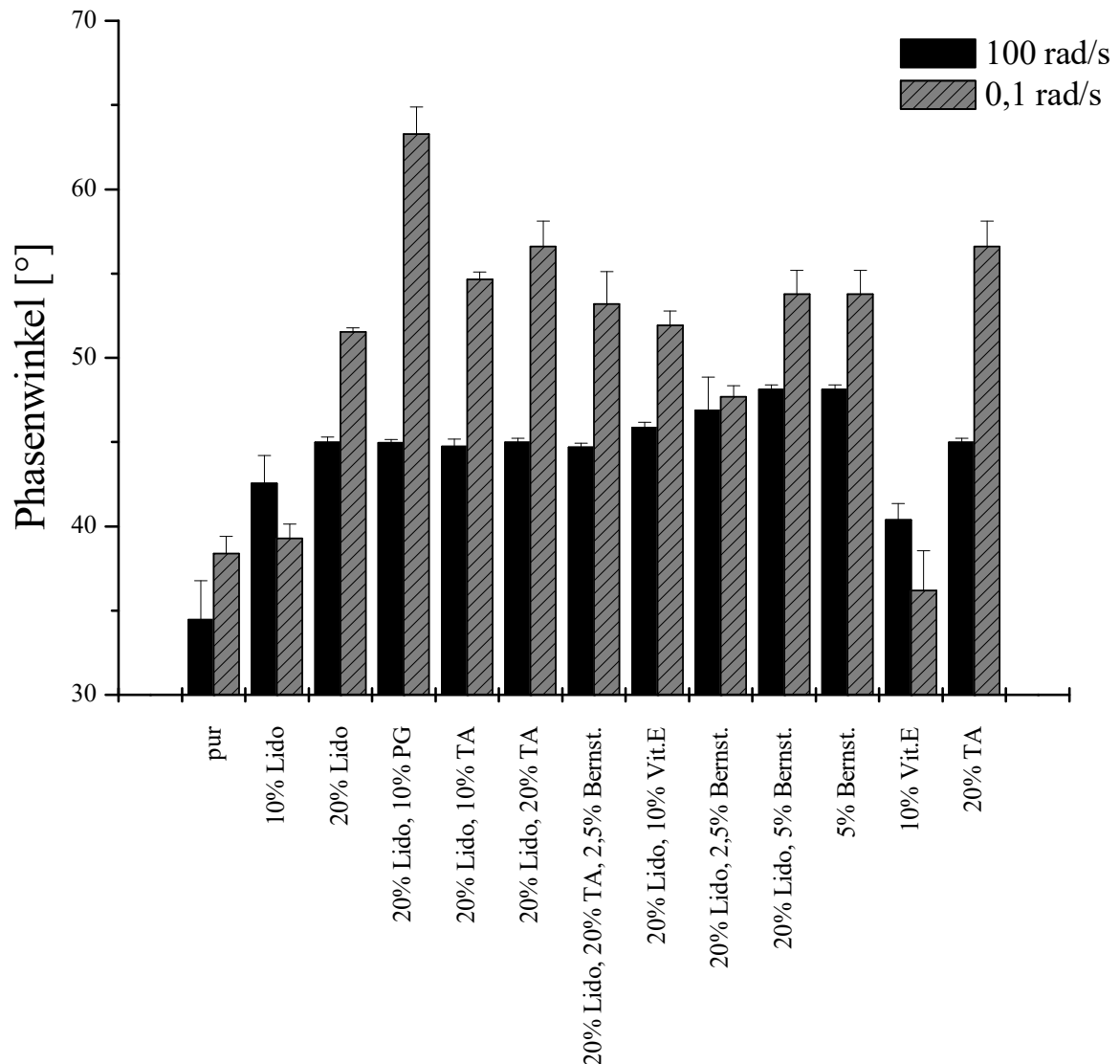


Abbildung 4.48: Phasenwinkel von MAG-EA1 mit verschiedenen Zusätzen bei 0,1 und 100 rad/s (n=3)

Des Weiteren führen, wie bei MAG-BuA1 auch schon beobachtet, bei MAG-EA1 Hilfsstoffzusätze zu einer Zunahme der Phasenwinkel, die für Vitamin E am geringsten ausfällt. Ein überproportionaler Anstieg bei Kombination von Lidocain und Vitamin E ist bei dieser Polymermatrix nicht zu beobachten. Auch die vorher gesehene Verfestigung durch Bernsteinsäure und TA kann hier nicht gezeigt werden. Eine Vernetzung durch diese Stoffe scheint hier nicht stattzufinden, sondern es kommt sogar zur Aufhebung von Bindungen. Das

Ausmaß dieser Bindungstrennung durch Bernsteinsäure oder TA scheint schon bei 2,5% bzw. 10% zum größten Teil erfolgt zu sein, da eine weitere Konzentrationserhöhung und ein Lidocain - Zusatz keinen deutlichen Effekt mehr auf den Phasenwinkel hat.

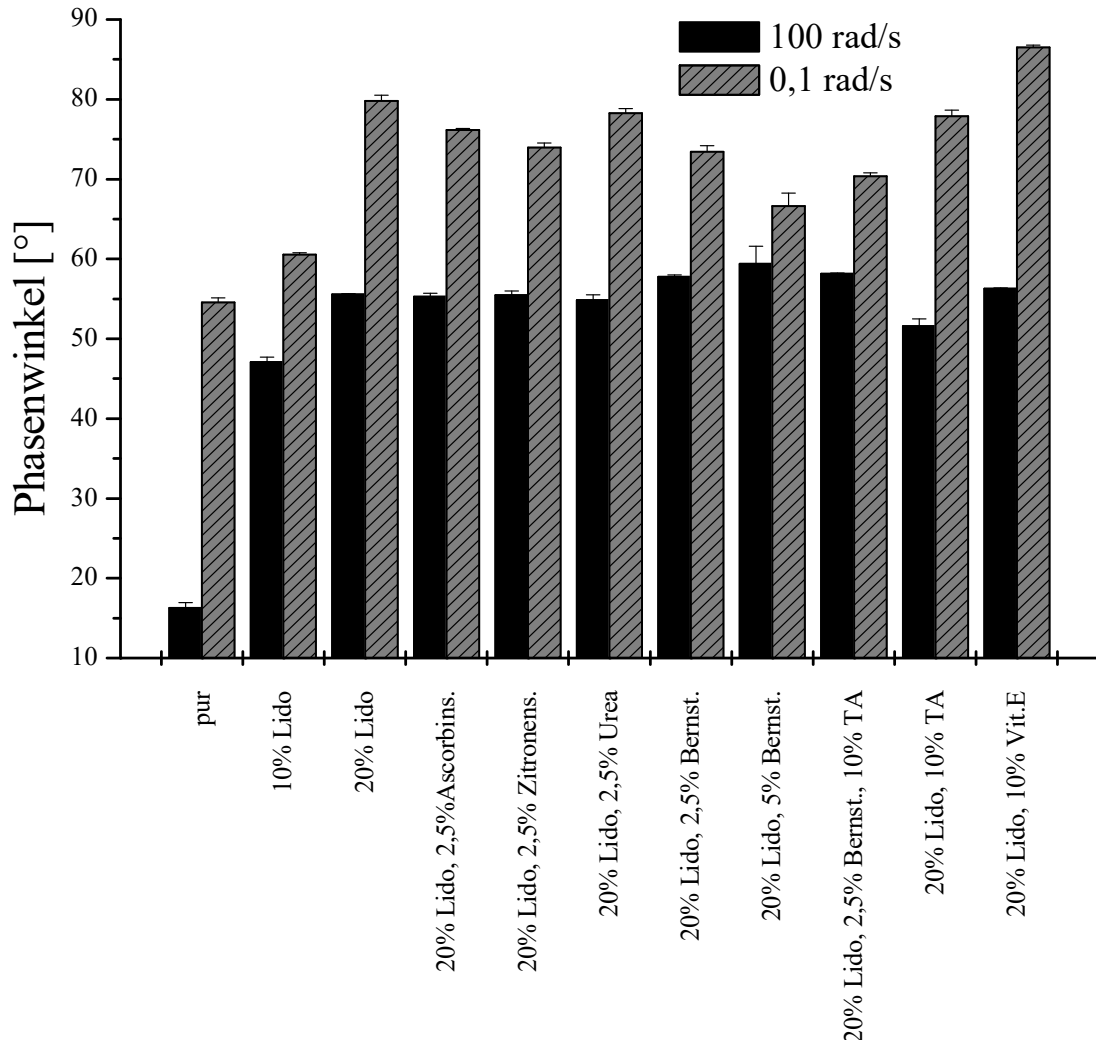


Abbildung 4.49: Phasenwinkel von AcMAG-BuA mit verschiedenen Zusätzen bei 0,1 und 100 rad/s (n=3)

Die lidocainhaltigen Rezepturen aus **AcMAG-BuA** zeigen im Vergleich mit den anderen Polymeren die höchsten Phasenwinkel mit $> 45^\circ$ für beide Messfrequenzen (Abbildung 4.49). Theoretisch sollte damit eine Abziehbarkeit dieser Rezepturen ohne Rückstände nicht mehr gegeben sein. Die subjektiv-sensorische Beurteilung ergibt allerdings für 10% Lidocain und die Zubereitungen mit Ascorbinsäure, Zitronensäure und Harnstoff zufriedenstellende Eigenschaften. Der Zusatz von Lidocain zu AcMAG-BuA hat eine ausgeprägte konzentrationsabhängige Erhöhung der Phasenwinkel zur Folge, was bei den untersuchten Zubereitungen dominierend zu sein scheint, da weitere Hilfsstoffe keine nennenswerten Veränderungen zeigen. Hervorzuheben ist, dass die Zubereitungen, denen Ascorbinsäure,

Zitronensäure oder Harnstoff zugesetzt wurden, keine Veränderung der Messwerte zeigen, subjektiv-sensorisch gegenüber den anderen aus AcMAG-BuA hergestellten Polymermatrizes aber als geeigneter eingestuft werden. Die Prüfung bezüglich des zweiten Chu-Kriteriums fällt für diese Zubereitungen positiv aus mit Ausnahme von 20% Lidocain mit 10% Vit.E. Zu erwähnen ist auch, dass, während Bernsteinsäure in AcMAG-BuA ohne Lidocain keinerlei Effekt zeigt (nicht dargestellt), es in Gegenwart von 20% Lidocain zu einer konzentrationsabhängigen Zunahme des Phasenwinkels bei 100 rad/s und zu einer Abnahme bei 0,1 rad/s kommt (Abbildung 4.49). So kommt es dazu, dass die Matrix bei langsam wirkenden Kräften stärker widerstehen kann als bei schnellen.

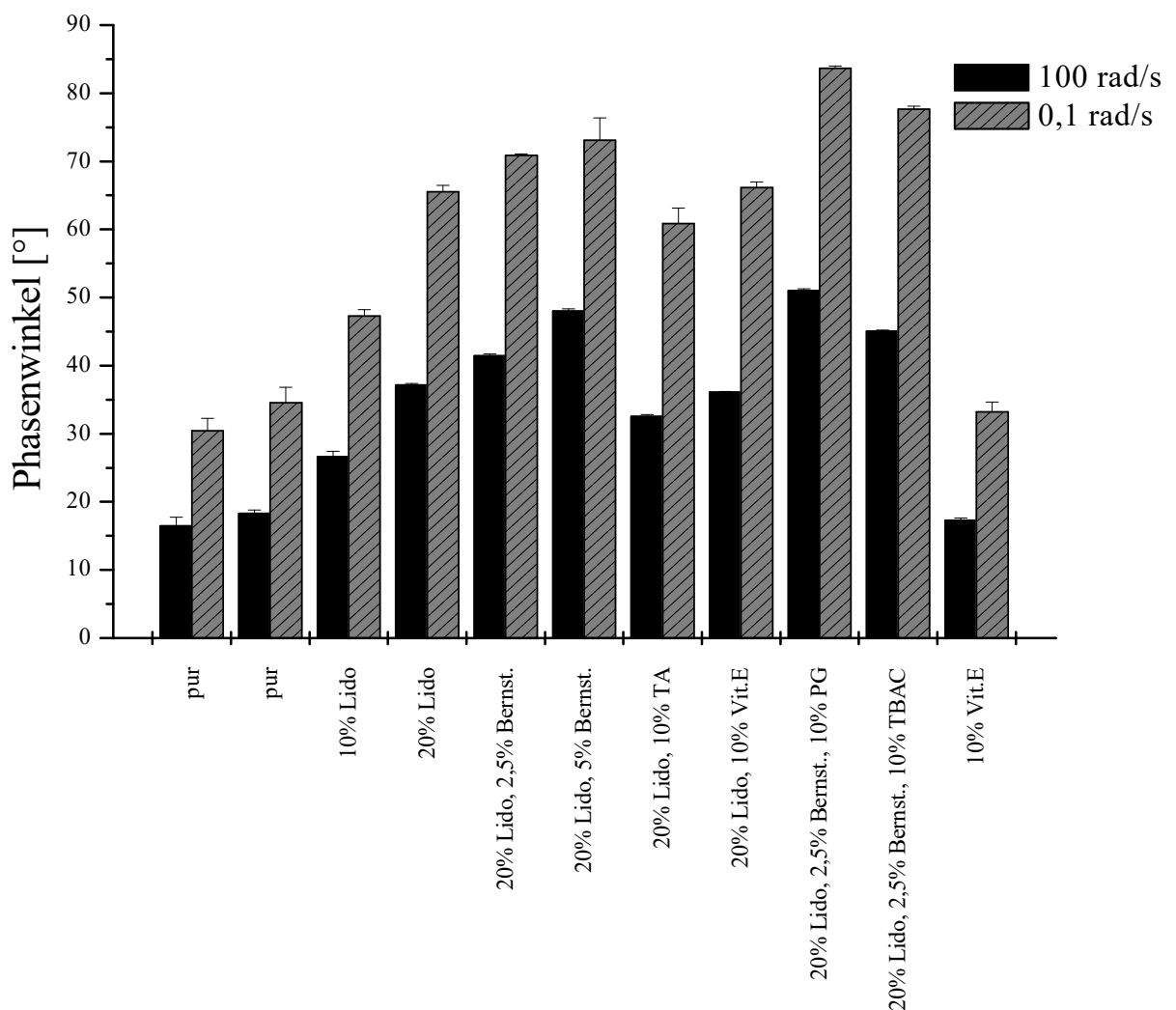


Abbildung 4.50: Phasenwinkel von MAL-BuA mit verschiedenen Zusätzen bei 0,1 und 100 rad/s (n=3)

Da die Methodenentwicklung und als Bestandteil derselben die Prüfung der Präzision mit kommerziell erhältlichen Polyacrylaten durchgeführt wurde, wurde während der regulären Untersuchungen ebenfalls die Präzision überprüft, indem einige Messungen doppelt

durchgeführt wurden. Exemplarisch sind hier die Ergebnisse für **MAL-BuA** ohne weitere Zusätze aufgeführt, die nicht signifikant verschieden sind (Abbildung 4.50). Wird zu diesem Polymer Lidocain zugesetzt, so kommt es wieder zu einer konzentrationsabhängigen Zunahme der Phasenwinkel. Ebenso verhält es sich mit Bernsteinsäure in Gegenwart von 20% Lidocain. Werden zusätzlich die Weichmacher PG und TBAC zugesetzt, so kommt es zu einem weiteren Verdünnungseffekt mit Anstieg der Phasenwinkel. Nur Vitamin E, welches pur eine dickflüssige Konsistenz hat, verursacht mit und ohne Lidocain keine Veränderung der Phasenwinkel. Dies deutet darauf hin, dass Vitamin E-Moleküle in die Struktur des Polymers eingebaut werden und damit keine Phasenwinkelerhöhung durch Verdünnungseffekte erfolgt. Subjektiv-sensorisch wurden die Zubereitungen mit 10% Lidocain, 20% Lidocain + 10% TA und 20% Lidocain + 10% Vitamin E als geeignet eingestuft. Dies war theoretisch anhand der Phasenwinkel (in allen drei Fällen ist $\delta(\omega = 0,1 \text{ rad/s}) > 45^\circ$ ist und $\delta(\omega = 100 \text{ rad/s}) < 45^\circ$) zu erwarten gewesen.

4.4.2 Diclofenac-Natrium

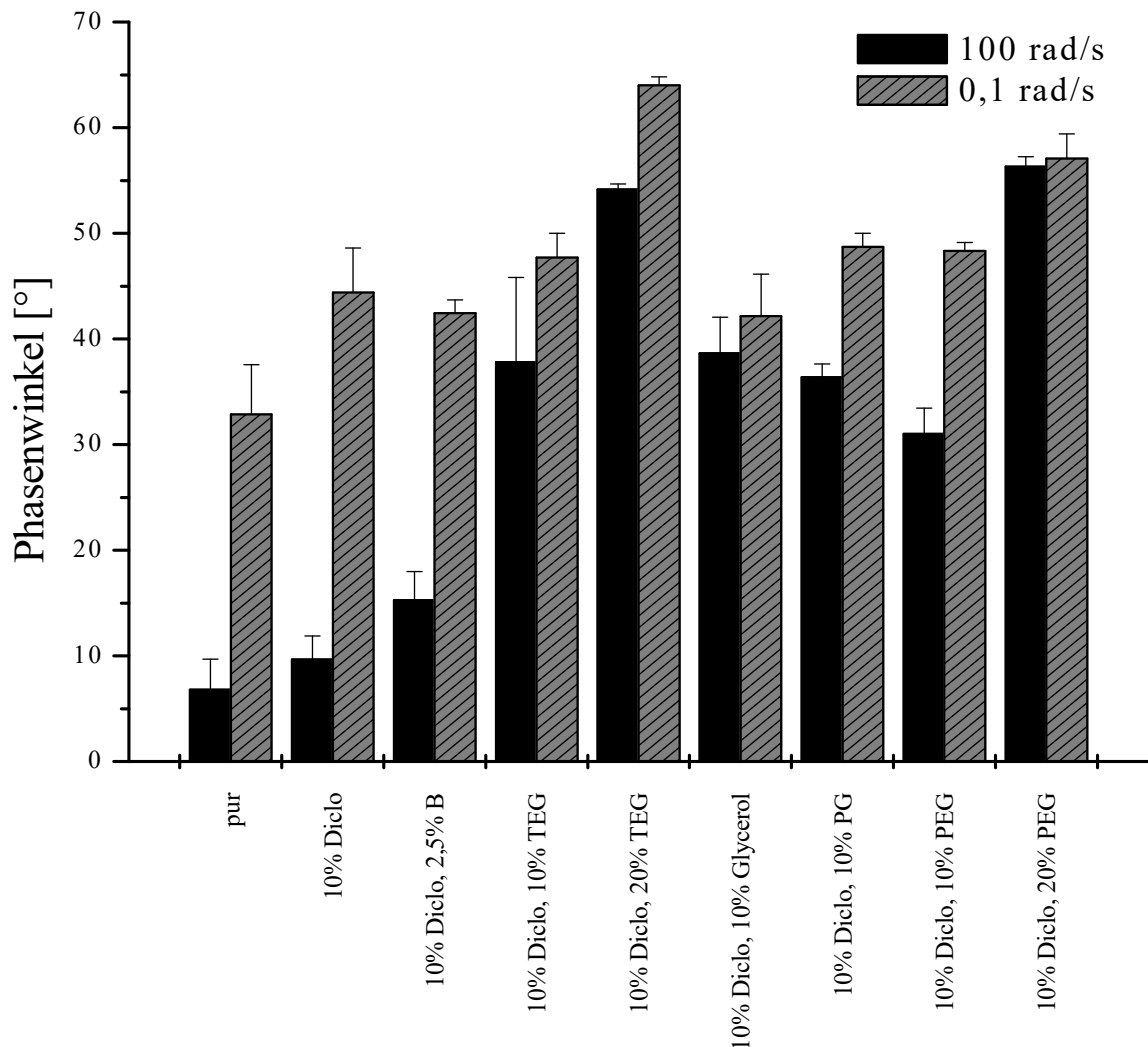


Abbildung 4.51: Phasenwinkel von MAG-BuA2 mit verschiedenen Zusätzen bei 0,1 und 100 rad/s (n=3)

Diclofenac-Natrium wurde im Unterschied zu Lidocain nur in 10%-iger Konzentration eingesetzt, da die Löslichkeit in manchen Polymermatrizes begrenzt war (vgl. Kapitel 4.6). In **MAG-BuA2** führt auch dieser Stoff zu einer Erhöhung der Phasenwinkel (Abbildung 4.51). Die subjektive-sensorische Beurteilung bleibt allerdings weiter bei „ungenügend“ in Übereinstimmung mit der nicht erfüllten Bedingung, dass der Phasenwinkel bei $\omega = 0,1 \text{ rad/s}$ $>45^\circ$ und derjenige bei $\omega = 100 \text{ rad/s}$ $<45^\circ$ sein sollte. Als gut bezüglich Konsistenz und Klebrigkeit wurde die Zubereitung, der neben Lidocain noch 10% TEG zugesetzt worden war, eingeschätzt, die die obige Voraussetzung erfüllt. Wird die TEG-Konzentration verdoppelt, so steigen die Phasenwinkel weiter an und die Rezeptur wird, wie es auch die Werte vermuten lassen, etwas zu weich und zu klebrig. Wird statt TEG Bernsteinsäure zugesetzt, so kommt es zu einem nicht signifikanten Anstieg des Phasenwinkels bei 100 rad/s,

obwohl die vorhergehenden Ergebnisse mit Lidocain als Wirkstoff (s. Abbildung 4.47) eher einen Anstieg des elastischen Anteils hätten erwarten lassen. 10% Glycerol, PG und PEG führen jeweils zu einem Anstieg des Phasenwinkels bei 100 rad/s, der bei 20% PEG eine noch stärkere Ausprägung erfährt. Hier kommt es also auch zur Lockerung sekundärer Bindungen, die ohne diese Zusätze nur bei lang andauernder Belastung (0,1 rad/s) überwunden werden konnten.

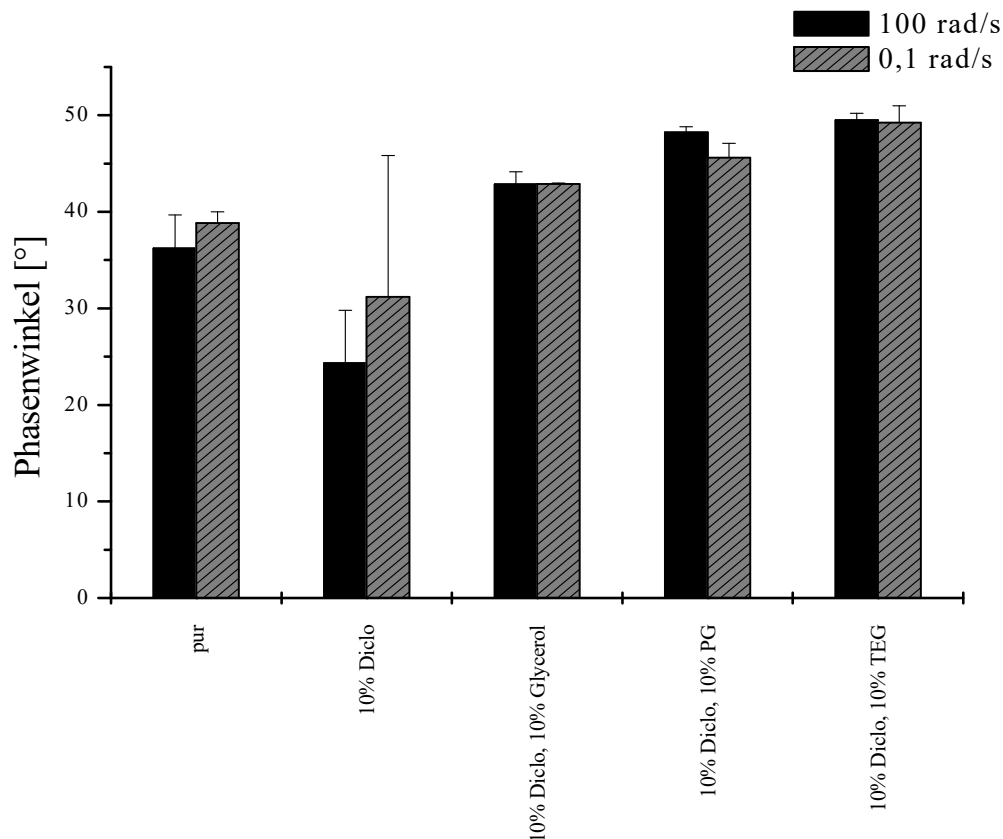


Abbildung 4.52: Phasenwinkel von MAG-EA2 mit verschiedenen Zusätzen bei 0,1 und 100 rad/s (n=3)

In **MAG-EA2** eingearbeitet führt Diclofenac-Natrium zu einer tendenziellen, aber nicht signifikanten, Abnahme der Phasenwinkel, also zu elastischeren Systemen (Abbildung 4.52). Werden Weichmacher wie Glycerol, PG oder TEG ergänzt, werden die Zubereitungen subjektiv-sensorisch als geeignet eingeschätzt und die Phasenwinkel steigen an. Auffällig ist hier (vgl. Abbildung 4.48), dass sich die Phasenwinkel für die unterschiedlichen Frequenzen fast gleichen, was eigentlich auf ungeeignete Systeme hindeutet (Erklärung hierzu s. 4.4.1).

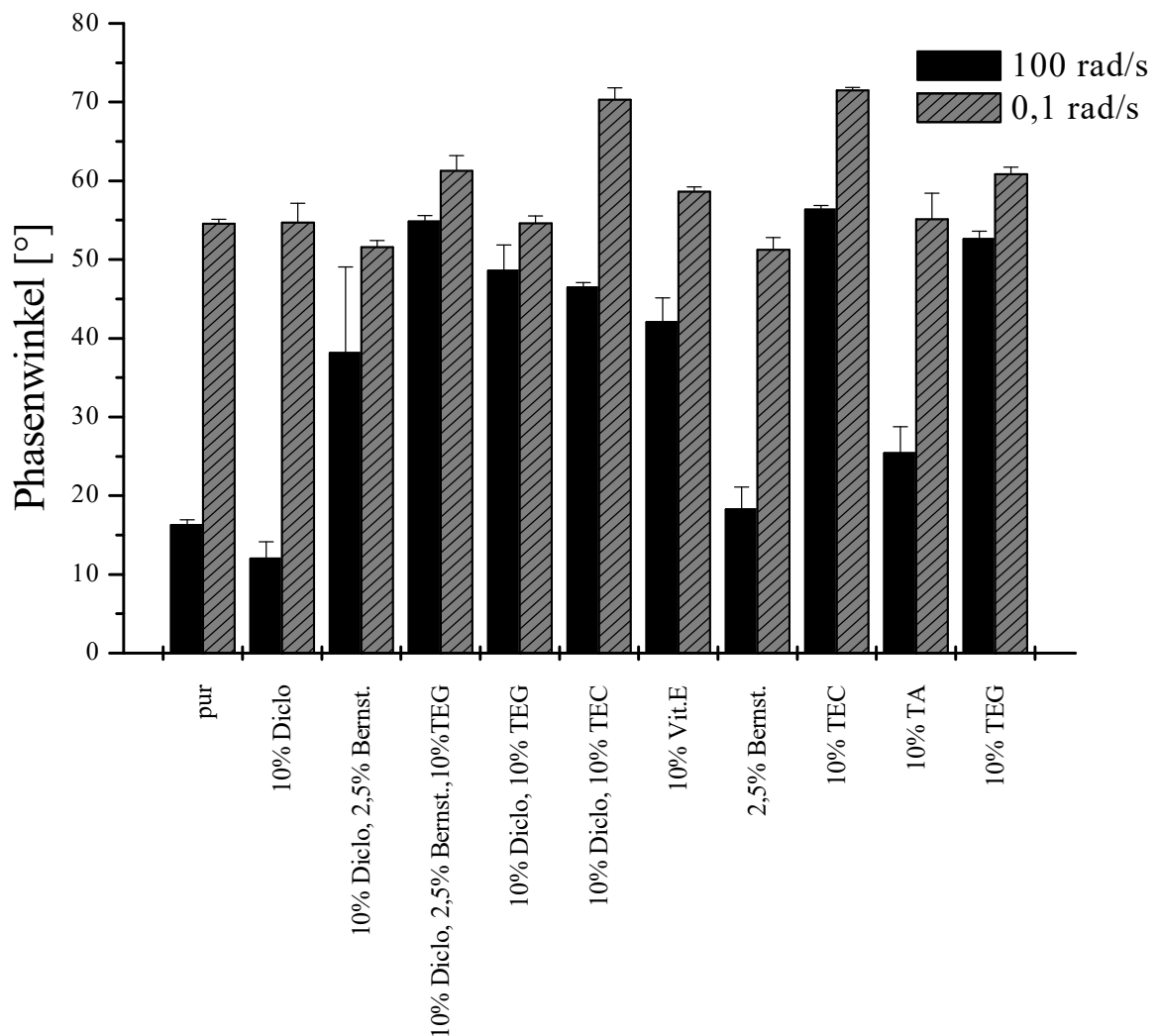


Abbildung 4.53: Phasenwinkel von AcMAG-BuA mit verschiedenen Zusätzen bei 0,1 und 100 rad/s (n=3)

AcMAG-BuA liefert wie bei Lidocain auch für Diclofenac-Natrium die im Durchschnitt höchsten Phasenwinkel (Abbildung 4.53). Wird Diclofenac-Natrium eingearbeitet, so erhöht es die elastischen Eigenschaften bei 100 rad/s signifikant. Es scheint also wie ein Vernetzer zu wirken. Der klassische Vernetzer Bernsteinsäure hingegen führt zu keiner signifikanten Veränderung des reinen Polymers. Bei kombinierter Einarbeitung von Diclofenac-Natrium und Bernsteinsäure in AcMAG-BuA steigt der Phasenwinkel bei 100 rad/s stark an, was einer Abnahme des elastischen Anteils bei dieser Frequenz entspricht. Als Erklärung bietet sich eine wechselseitige Schwächung der vernetzenden Eigenschaften der beiden Substanzen an. Wird darüber hinaus ein Weichmacher (TEG) zugesetzt, erhöhen sich beide Phasenwinkel. Dieses erfolgt auch ohne Bernsteinsäure (nur 10% Diclofenac und 10% TEG als Zusätze) und auch im reinen Polymer (nur 10% TEG als Zusatz).

Auch TEC erhöht die Phasenwinkel. Wie bei TEG wirkt Diclofenac-Natrium bei hohen Frequenzen etwas verfestigend. Vitamin E und besonders TA haben einen schwächeren Weichmachereffekt als TEG und TEC. Hier scheinen neben dem substanzeigenen Verdünnungseffekt auch Bindungen aufgebaut zu werden.

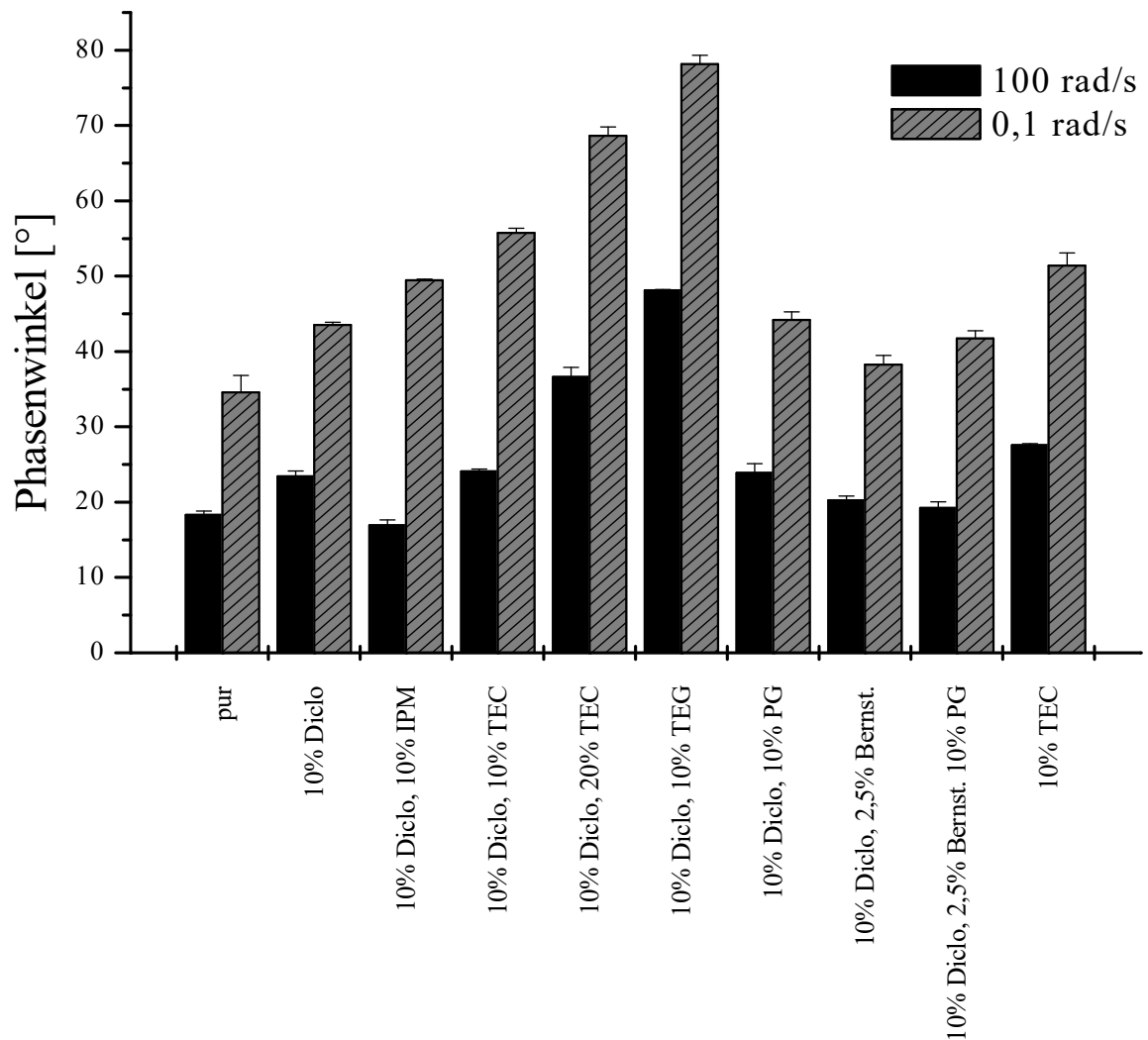


Abbildung 4.54: Phasenwinkel von MAL-BuA mit verschiedenen Zusätzen bei 0,1 und 100 rad/s (n=3)

Nach Einarbeitung in **MAL-BuA** führt Diclofenac-Natrium zu einem Anstieg des viskosen Anteils der Rezeptur bei beiden Messfrequenzen (Abbildung 4.54). Dies wird konzentrationsabhängig für 10 und 20% TEC und in ausgeprägterem Maße durch 10% TEG noch weiter verstärkt. IPM, PG und Bernsteinsäure haben dagegen auf die Phasenwinkel kaum einen Effekt. 10% Diclofenac-Natrium in MAL-BuA ohne weitere Zusätze bzw. mit PG, Bernsteinsäure, deren Kombination oder mit TEC haben sich subjektiv-sensorisch als geeignete Rezepturen herausgestellt. Sie zeigen jeweils einen deutlichen Unterschied der

Phasenwinkel bei den zwei Messfrequenzen. Es fällt allerdings auf, dass die Bedingung, dass der Phasenwinkel bei 0,1 rad/s $>45^\circ$ sein sollte, in 4 der 5 Fälle knapp nicht eingehalten wird.

4.5 DSC-Untersuchungen

4.5.1 SC-Untersuchungen

Da die Permeationsuntersuchungen Unterschiede zwischen verschiedenen Rezepturen gezeigt haben, sollte mit DSC-Messungen untersucht werden, ob die zugesetzten Stoffe einen Einfluss auf die Hautlipide ausüben. Einer Pflasteranwendung am nächsten gekommen wären Versuche, bei denen das SC auf die verschiedenen Pflastermatrices aufgeklebt worden wäre und nach einer entsprechenden Inkubationszeit und Ablösung von der Polymermatrix vermessen worden wäre. Dieses konnte nicht umgesetzt werden, da das SC häufig so fest an der Pflastermatrix klebte, dass eine Entfernung aufgrund seiner Fragilität nicht möglich war. Auch eine gemeinsame Messung hätte nicht zum Erfolg geführt, da die SC-Übergänge sehr kleine Peakflächen liefern und die der Pflastermatrix im Verhältnis dazu sehr große, was die SC-Übergänge überdeckt hätte.

Daher musste das SC nach direktem Kontakt mit den Hilfsstoffen bzw. Hilfsstoff-Kombinationen untersucht werden. Diese Vorgehensweise bedeutet einen akzeptablen Kompromiss, da die im Pflaster zwischen den Polymerketten vorkommenden Hilfsstoffe über Diffusion während der Permeationsexperimente auf das SC einwirken.

In der vorliegenden Arbeit wurden bei den durchgeführten Untersuchungen die Übergänge T2 und T3 ausgewertet, da T1 und T4 nur in manchen Fällen zu erkennen waren und somit ein Vergleich zwischen den Effekten der einwirkenden Substanzen auf diese Übergänge nicht möglich war. T2 stellt den Schmelzvorgang der lamellaren Lipidschichten dar und T3 ist der Phasenübergang von Lipiden, die mit Proteinen des „cornified envelope“ assoziiert sind.

Auf das große endotherme Signal, dass über den gesamten Messbereich in unterschiedlicher Ausprägung neben den Lipidübergängen detektiert wurde und das von [Lambert, 1988] den Keratinen zugeordnet werden konnte, soll nicht weiter eingegangen werden, da sich eine Korrelation zwischen der Ausprägung dieses Signal und der Permeabilität des SC als schwierig erwiesen hat [Lambert et al., 1989].

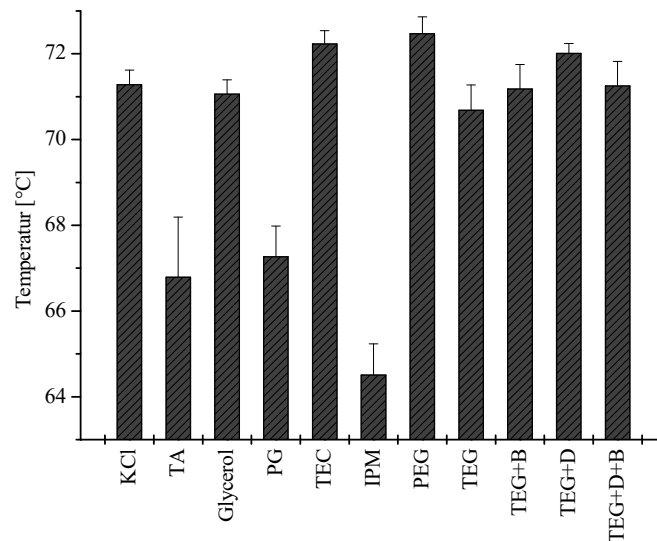


Abbildung 4.55: T2-Übergänge von SC-Proben mit und ohne Vorbehandlung

In Abbildung 4.55 sind die T2-Übergänge von unbehandeltem SC (über gesättigter KCl-Lösung gelagert) und von mit den Hilfsstoffen inkubiertem SC (angegeben ist die einwirkende Substanz) dargestellt. Es kommt, bis auf die Proben, die mit Glycerol oder TEG alleine oder mit TEG gesättigt mit Bernsteinsäure (+ B) inkubiert wurden, zu einer statistisch signifikanten Veränderung dieses Übergangs. Allerdings weisen Leopold und Lippold [1995] darauf hin, dass bei dieser Art von Messungen erst ab einer Verschiebung von 3°C von einer signifikanten Verschiebung gesprochen werden sollte. Mit dieser Einschränkung sind, wie in Tabelle 3 zu sehen, nur für TA, IPM und PG signifikante Verminderungen der T2-Übergangstemperatur nachweisbar und als Fluidisierung der lamellaren Lipidstruktur interpretierbar. Da die Analysenmethoden in den letzten Jahren weiter verbessert wurden und damit die Messgenauigkeit weiter angestiegen ist, ist anzunehmen, dass heute auch schon von signifikanten Verschiebungen bei einem kleineren Unterschied als 3°C ausgegangen werden kann. Für die in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse wurden daher folgende Kriterien gewählt: Die Ergebnisse müssen statistisch signifikant verschieden sein und es muss eine Verschiebung von mind. 1,5°C erfolgt sein.

Für den T2-Übergang kommen auch mit diesen Kriterien keine weiteren Stoffe, als die oben genannten, hinzu.

Konditionierung	Shift [°C]	sd [°C]
KCl	0,00	0,34
TA	-4,49	1,40
Glycerol	-0,22	0,33
TEC	0,95	0,31
IPM	-6,78	0,73
PG	-4,01	0,72
PEG	1,19	0,39
TEG	-0,60	0,59
TEG+B	-0,10	0,57
TEG+D	0,73	0,23
TEG+D+B	-0,03	0,58

Konditionierung	Shift [°C]	sd [°C]
KCl	0,00	1,55
TA	-8,42	1,40
Glycerol	-5,11	0,35
TEC	0,98	1,03
IPM	-5,58	0,07
PG	-7,24	1,37
PEG	0,30	0,82
TEG	-2,85	0,55
TEG+B	-4,04	0,65
TEG+D	-1,43	0,67
TEG+D+B	-4,55	0,55

Tabelle 3: Phasenumwandlungstemperaturen von T2- (links) und T3-Übergängen (rechts) von SC (n=3)

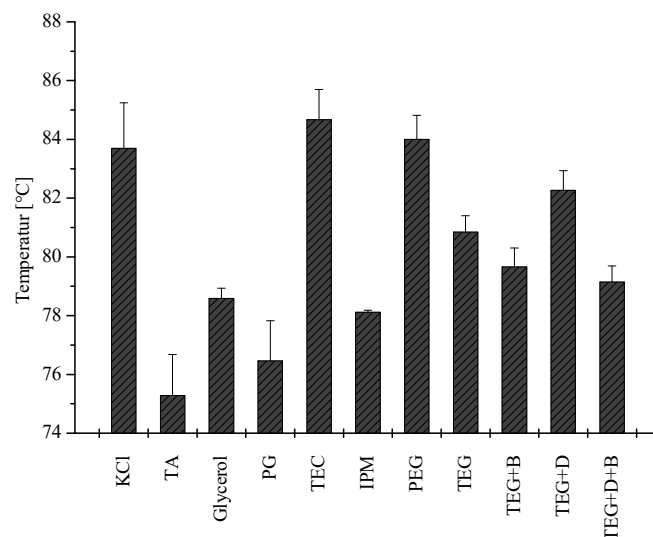


Abbildung 4.56: T3-Übergänge von SC-Proben mit und ohne Vorbehandlung

In Abbildung 4.56 sind die T3-Übergänge analog den T2-Übergängen dargestellt. Hier ist zu erkennen, dass sich für TA, Glycerol, IPM, PG, TEG, TEG + B und TEG + B + D statistisch signifikante Verschiebungen ergeben, die als Strukturbeeinflussung der mit Proteinen des „cornified envelope“ assoziierten Lipide interpretiert werden können und mit einer erleichterten Permeation von Diclofenac-Natrium durch humanes SC einhergehen sollten. In der Tat wurde eine Permeationserhöhung in Gegenwart von IPM, PG, TEG alleine oder in Kombination mit Bernsteinsäure nachgewiesen (vgl. 4.3.2). Zu erkennen ist außerdem, dass T3 unterschiedlich beeinflusst wird, je nachdem, ob TEG mit oder ohne Bernsteinsäure auf das SC einwirkte. Dies könnte den synergistischen Effekt zwischen TEG und Bernsteinsäure bezüglich der Permeationserhöhung des Arzneistoffs erklären (vgl. 4.3.2).

Die Permeationsergebnisse von Lidocain lassen sich über die Beeinflussung des SC durch die Zusätze alleine nicht erklären, da klassische Permeationenhancer wie PG zwar die Lipidstruktur auflockern, dies aber nicht in allen Fällen zu einem erleichterten Arzneistoffdurchtritt durch das SC führt. Hier müssen also noch andere Mechanismen, wie Lösungseigenschaften und Säure-Base-Reaktionen, beteiligt sein.

4.5.2 Bestimmung der Glasübergangstemperatur

Bei Polymeren handelt es sich in den meisten Fällen um amorphe Feststoffe, oder sie haben einen amorphen und einen kristallinen Anteil. Beim ersten Aufheizvorgang werden ggf. vorliegende kristalline Anteile geschmolzen (zu erkennen an einem endothermen Peak). Erfolgt die Abkühlung danach sehr schnell, so erfolgt häufig keine Rekristallisation (das wäre an einem exothermen Signal zu erkennen), sondern die Substanz geht direkt in den amorphen Zustand über. Wird nun erneut aufgeheizt, so kann im Thermogramm eine Stufe beobachtet werden. Sie stellt die Veränderung der spezifischen Wärmekapazität der Probe dar und in ihrer Mitte kann die sog. Glasübergangstemperatur T_g ermittelt werden [Packham, 2005].

Die Untersuchungen zu den Glasübergangstemperaturen wurden herangezogen, um Einflüsse der Arzneistoffe bzw. der anderen Zusätze auf die Polymerstruktur zu erkennen. Die Glasübergangstemperatur ist darüber hinaus durch rheologische Untersuchungen zugänglich, indem die Temperatur bei gleicher Schubspannung und Oszillationsfrequenz variiert wird. Bei T_g sollte sich ein Phasenwinkel von 45° ergeben [Chu, 1989]. Da in der vorliegenden Arbeit allerdings nur qualitative Aussagen zur Beeinflussung des thermischen Verhaltens gemacht werden sollten und sich gezeigt hat, dass rheologische Ergebnisse und DSC-Daten häufig in Bezug auf die absoluten Werten nicht übereinstimmen [Aymonier et al., 2003], wurden ausschließlich die gut reproduzierbaren DSC-Messungen durchgeführt.

Die Bestimmung der Glasübergangstemperatur von Klebstoffen / Polymeren und ihre Veränderung durch Zusätze ist von großem Interesse, da T_g stark die physikochemischen Eigenschaften der Klebmatrix beeinflusst. Bei Temperaturen unterhalb T_g sind Polymere glashart und spröde und oberhalb von T_g sind sie gummiartig, also weich und flexibel. Der elastische Modul kann oberhalb T_g durchaus um mehr als den Faktor 1000 kleiner sein als unterhalb der Glasübergangstemperatur [Tod, 2005].

Um Polymermatrizes für Transdermalpflaster einsetzen zu können, muss ihre Glasübergangstemperatur unterhalb der Hauttemperatur (32°C) liegen. Da glasartige Filme bei Raumtemperatur-Lagerung zerbrechen könnten, ist eine Glasübergangstemperatur $<$ Raumtemperatur zu empfehlen.

Die Glasübergangstemperaturen der reinen Polymergrundlagen nehmen in der Reihenfolge MAG-BuA > MAG-EA = AcMAG-BuA > MAL-BuA ab, wobei nur MAG-BuA Werte > Raumtemperatur zeigt (Tabelle 4). Die Unterschiede könnten in unterschiedlichen Polymerisationsgraden liegen (nicht untersucht) oder an den unterschiedlichen Zusammensetzungen der Monomerkomponenten. Besonders bei Polymeren mit einer sehr breiten Verteilung des Molekulargewichts kann es dazu kommen, dass gar keine Glasübergangstemperatur festgestellt werden kann [Kotiyar und Vavia, 2002], was für die vier untersuchten Polymertypen allerdings nicht zutrifft.

DSC-Untersuchungen können des Weiteren herangezogen werden, um Interaktionen zwischen Wirkstoff und Zusatzstoffen zu untersuchen. So haben [Schott et al., 1997] festgestellt, dass einige Terpene mit Ibuprofen eutektische Gemische bilden und dass die Permeationsverbesserung durch diese Zusatzstoffe umgekehrt proportional zur eutektischen Temperatur ist. In der vorliegenden Arbeit konnten diese Effekte allerdings nicht beobachtet werden, da die Arzneistoffe in den meisten Fällen in der Grundlage gelöst vorlagen und somit keine Schmelzvorgänge zu erkennen waren.

Lidocain

Zusammensetzung	Tg [°C]	Stabw.	Zusammensetzung	Tg [°C]	Stabw.
MAG-BuA1 pur	34,14	13,09	MAL-BuA pur	-8,58	0,85
20% Lido in MAG-BuA1	16,65	10,71	2,5% Bernst. in MAL-BuA	-39,71	0,64
			20% Lido in MAL-BuA	-46,52	0,66
MAG-EA1 pur	12,35	2,31	20% Lido, 2,5% B in MAL-BuA	-43,33	0,84
20% Lido in MAG-EA1	-10,64	1,41	20% Lido, 5% Bernst. in MAL-BuA	-41,11	0,31
20% Lido, 20% TA in MAG-EA1	-16,05	2,31	20% Lido, 10% TA in MAL-BuA	-48,06	1,97
20% Lido, 5% Bernst. in MAG-EA1	-4,27	2,99	20% Lido, 10% Vit.E in MAL-BuA	-50,54	0,34
20% Lido, 10% PG in MAG-EA1	-13,23	5,12	10% TA in MAL-BuA	-40,40	1,86
			10% Vit.E in MAL-BuA	-43,77	0,20
AcMAG-BuA pur	13,21	3,57			
10% Lido in AcMAG-BuA	-5,44	2,88			
20% Lido in AcMAG-BuA	-14,58	1,17			

Tabelle 4: Glasübergangstemperaturen von Zubereitungen mit und ohne Lidocain

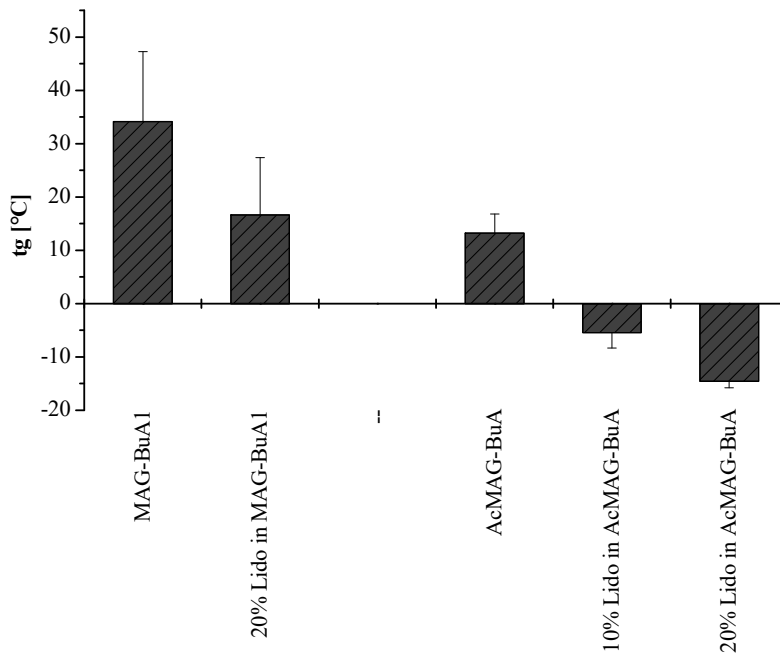


Abbildung 4.57: Glasübergangstemperaturen von MAG-BuA1 und AcMAG-BuA mit und ohne Lidocain

Sowohl für MAG-BuA1, welches pur für eine TTS-Anwendung eine zu hohe Glasübergangstemperatur hat, als auch für AcMAG-BuA ist eine deutliche Abnahme von T_g durch den Zusatz von Lidocain zu erkennen (Abbildung 4.57). Dies passt zu den rheologischen Ergebnissen (s. 4.4), nach denen es durch Lidocain zu einer Erweichung der Systeme gekommen ist. Es werden also keine Bindungen zwischen Polymer und Arzneistoff ausgebildet, die der Erhöhung des Phasenwinkels und der Abnahme von T_g entgegenwirken würden.

Auch für MAG-EA1 wird durch den Zusatz von Lidocain eine Depression von T_g beobachtet (Abbildung 4.58). Diese wird weiter durch den Zusatz von TA und PG verstärkt. Wird allerdings 5% Bernsteinsäure zugesetzt, so wird der Effekt des Lidocains wieder etwas aufgehoben. Dies könnte mit einer Salzbildung erklärt werden (Lidocainsuccinat), die Lidocain nicht mehr im gleichen Ausmaß mit dem Polymer interagieren lässt.

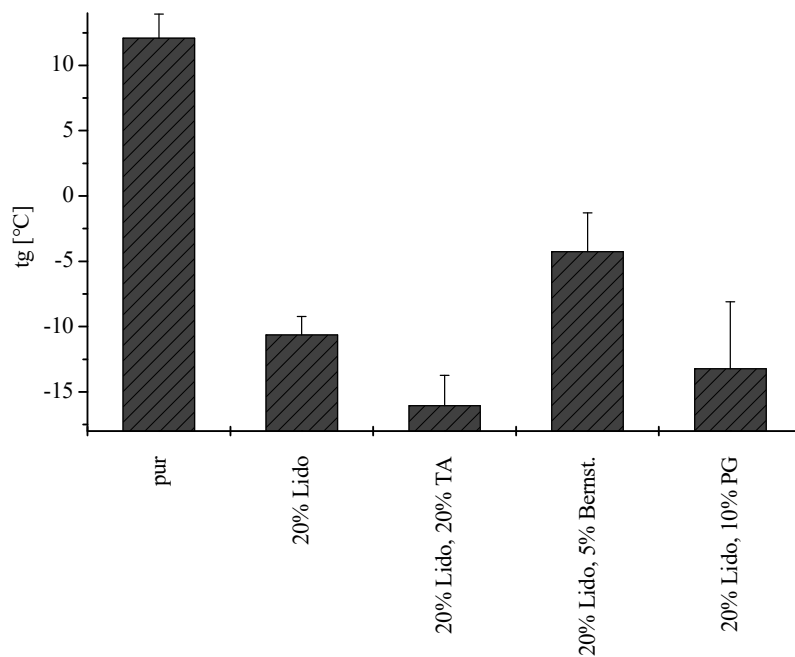


Abbildung 4.58: Glasübergangstemperaturen von MAG-EA1 mit und ohne Lidocain

Für diese Hypothese spricht auch, dass Bernsteinsäure als alleiniger Zusatz in MAL-BuA die Glasübergangstemperatur erniedrigt, wie es in diesem Polymer auch für Lidocain beobachtet wird (Abbildung 4.59). Werden die beiden Stoffe allerdings zusammen eingearbeitet, so ergibt sich nicht, wie rechnerisch zu erwarten wäre, eine besonders große Erniedrigung von T_g , sondern es kommt gegenüber den Werten für Lidocain zu einer von Bernsteinsäure konzentrationsabhängigen signifikanten Zunahme der Glasübergangstemperatur. Werden TA oder Vit.E in MAL-BuA eingearbeitet, so kommt es auch durch diese Stoffe zu einer deutlichen Depression von T_g . Die Werte für die lidocainhaltige Zubereitung ändern sich durch einen TA-Zusatz nicht, durch Vit.E kommt es allerdings zu den insgesamt geringsten gefundenen Werten und damit zum in sich flexibelsten der untersuchten Systeme.

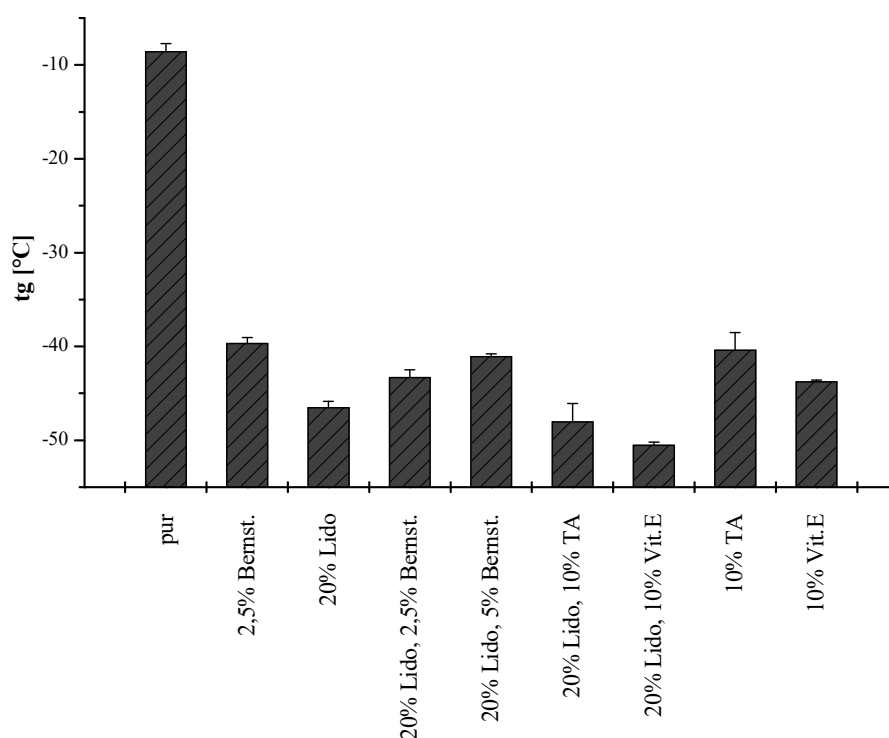


Abbildung 4.59: Glasübergangstemperaturen von MAL-BuA mit und ohne Lidocain

Diclofenac-Natrium

Zusammensetzung	Tg [°C]	Stabw.	Zusammensetzung	Tg [°C]	Stabw.
MAG-BuA2 pur	36,10	0,63	AcMAG-BuA pur	13,21	3,57
2,5% Bernst. in MAG-BuA2	29,63	1,21	10% Diclo in AcMAG-BuA	5,65	1,32
10% TA in MAG-BuA2	36,39	1,78	10 Diclo, 10 TEG in AcMAG-BuA	1,27	0,21
10% TEG in MAG-BuA2	3,42	2,05	10% Diclo, 10% TEC in AcMAG-BuA	-9,93	1,23
10% Diclo in MAG-BuA2	13,23	0,82	10% Diclo, 20% TEC in AcMAG-BuA	-20,06	1,16
10% Diclo, 10% TEG in MAG-BuA2	-1,19	8,76	10% Diclo, 10% TEG, 2,5% Bernst. in AcMAG-BuA	-6,94	0,41
10% Diclo, 10% TEG, 2,5% Bernst. in MAG-BuA2	-13,87	0,59	10% Diclo, 10% PG in AcMAG-BuA	4,31	1,90
10% Diclo, 20% TEG, 2,5% Bernst. in MAG-BuA2	-24,13	4,60	10% Diclo, 10% PEG in AcMAG-BuA	5,18	0,30
10% Diclo, 10% Glycerol in MAG-BuA2	-2,61	3,46	10% Diclo, 2,5% Bernst. in AcMAG-BuA	3,63	0,34
10% Diclo, 10% PG in MAG-BuA2	22,71	1,53	10% Vit.E in AcMAG-BuA	12,52	10,40
10% Diclo, 10% PEG in MAG-BuA2	1,65	10,73	10% TA in AcMAG-BuA	10,38	0,20
10% Diclo, 20% PEG in MAG-BuA2	-15,82	2,82	2,5% Bernst. in AcMAG-BuA	4,65	0,66
10% Diclo, 20% PEG, 2,5% Bernst. in MAG-BuA2	-21,85	3,39	10% TEG in AcMAG-BuA	-1,42	0,51
			10% TEC in AcMAG-BuA	-9,93	1,04
MAG-EA2 pur	13,79	2,58			
10% Diclo in MAG-EA2	5,77	1,09	MAL-BuA pur	-8,58	0,85
2,5% Bernst. in MAG-EA2	7,16	3,99	10% Diclo in MAL-BuA	-38,13	0,70
10% Diclo, 2,5% Bernst. in MAG-EA2	2,89	0,79	10 Diclo, 10 TEG in MAL-BuA	-37,88	4,36
10% Diclo, 10% TEG, 2,5% Bernst. in MAG-EA2	-16,02	1,01	10% Diclo, 10% TEC in MAL-BuA	-42,35	0,64
10% Diclo, 10% PG in MAG-EA2	11,82	2,58	10% Diclo, 10% PG in MAL-BuA	-36,50	0,99
10% Diclo, 10% Glycerol in MAG-EA2	-9,33	0,79	10% Diclo, 2,5% Bernst. in MAL-BuA	-38,55	2,28
10% Diclo, 20% TEC in MAG-EA2	-20,22	2,51	10% Diclo, 10% PG, 2,5% Bernst. in MAL-BuA	-36,44	1,22
			10% Diclo, 10% IPM in MAL-BuA	-25,66	0,75
			10% Diclo, 10% TEG, 2,5% Bernst. in MAL-BuA	-36,67	0,54
			10% TEC in MAL-BuA	-54,67	0,58
			2,5% Bernst. in MAL-BuA	-39,71	0,64
			10% TA in MAL-BuA	-40,40	1,86
			10% TEG in MAL-BuA	-39,86	0,36
			10% Vit.E in MAL-BuA	-43,77	0,20

Tabelle 5: Glasübergangstemperaturen von Zubereitungen mit und ohne Diclofenac

Wie es schon bei Rezepturen mit Lidocain zu sehen war, verursacht auch Diclofenac-Natrium eine Verringerung der Glasübergangstemperaturen. Dies erfolgt ebenfalls bei Zusatz von Bernsteinsäure und TEG zu MAG-BuA2 (Abbildung 4.60). Nur TA scheint sich strukturell in das Polymer einzufügen und verursacht keine Depression von T_g . Wird Diclofenac-Natrium zusammen mit TEG und ggf. Bernsteinsäure in MAG-BuA eingearbeitet, so kommt es zu einer weiteren Verminderung der Glasübergangstemperatur gegenüber den Einzelsubstanzen, wie es auch für Glycerol, PEG und PEG in Kombination mit Bernsteinsäure zu beobachten ist. Nur durch den Zusatz von PG kann ein Teil des Effektes von Diclofenac-Natrium wieder aufgehoben werden. Hier muss also die Interaktion des Arzneistoffs mit dem Polymer, die zur Erniedrigung von T_g führt, durch den Weichmacher aufgehoben werden. [Taghizadeh und Lahootifard, 2003] konnten nach Einarbeitung von PG in eine Polyacrylatmatrix (Duro-Tak) ebenfalls keine Absenkung von T_g feststellen, die sie auf die Bildung von Wasserstoffbrücken zwischen PG und dem Polymer zurückführten, wie es auch bei den hier untersuchten Polymeren der Fall sein kann.

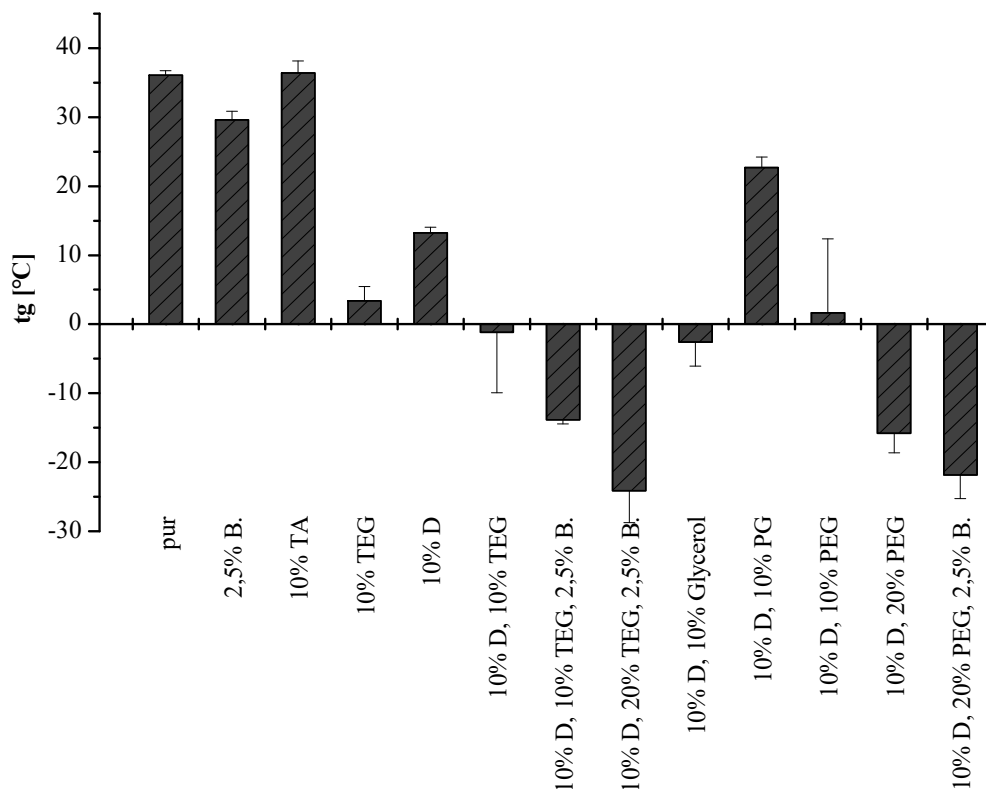


Abbildung 4.60: Glasübergangstemperaturen von MAG-BuA2 mit und ohne Diclofenac-Natrium (D)

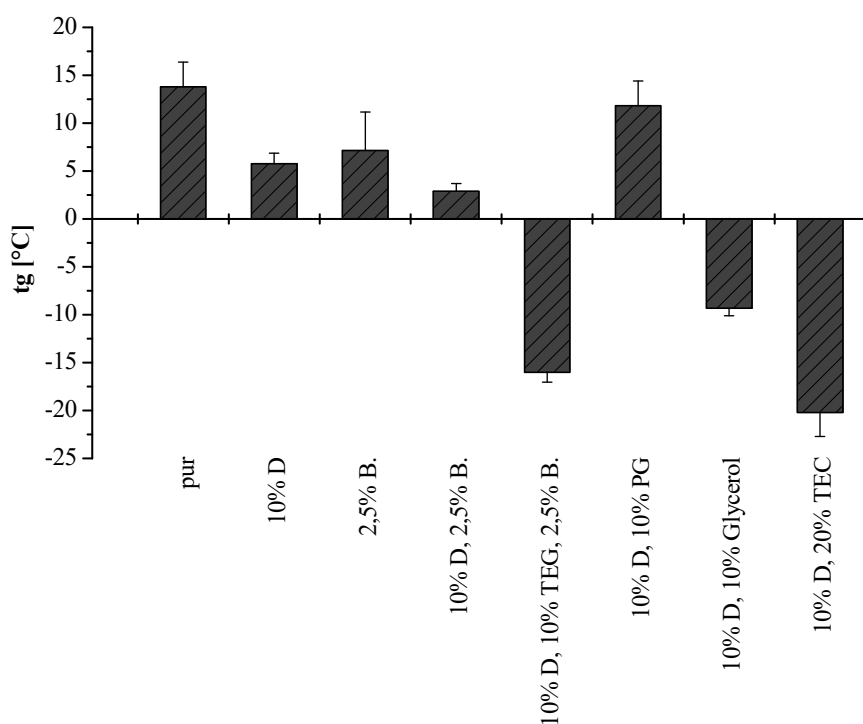


Abbildung 4.61: Glasübergangstemperaturen von MAG-EA2 mit und ohne Diclofenac-Natrium (D)

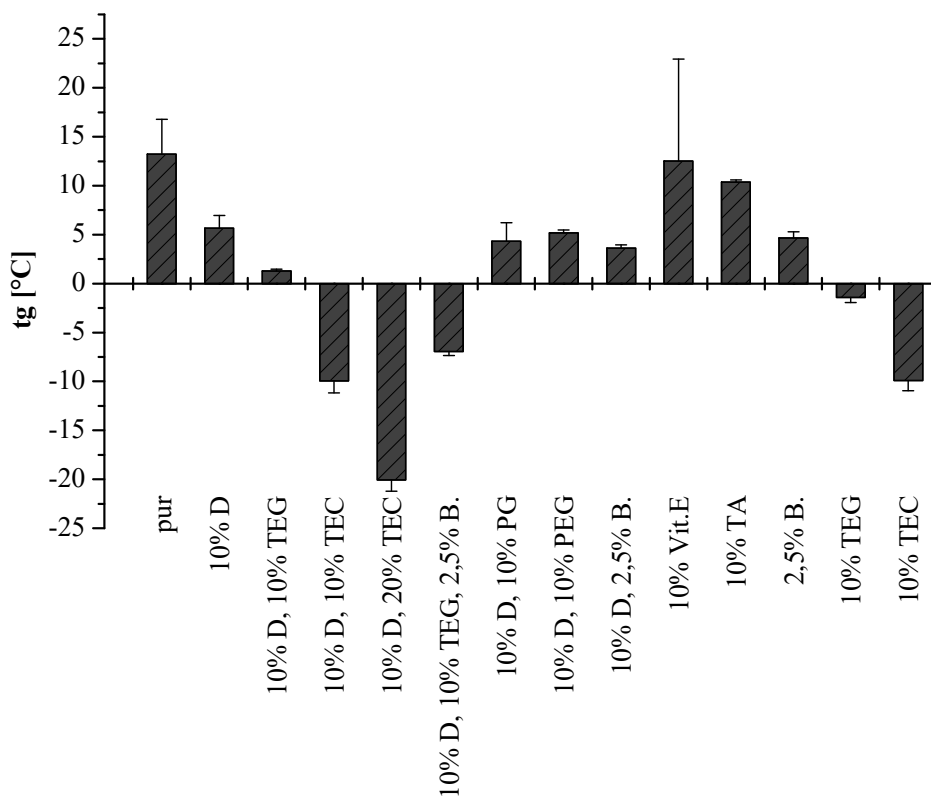


Abbildung 4.62: Glasübergangstemperaturen von AcMAG-BuA mit und ohne Diclofenac-Natrium (D)

Der gleiche Einfluss von PG ist auch für MAG-EA2 zu erkennen. Während Diclofenac-Natrium eine signifikante Erniedrigung von T_g verursacht, wird diese durch den ergänzenden Zusatz von PG wieder aufgehoben (Abbildung 4.61). Wird Bernsteinsäure dem reinen Polymer zugesetzt, so kommt es zu einer niedrigeren Glasübergangstemperatur, die weiter absinkt, wenn Diclofenac-Natrium hinzu kommt. Werden TEG, Glycerol und TEC Diclofenac-Natrium-haltigen Zubereitungen zugesetzt, so sinkt T_g deutlich ab, die Ordnung des Systems wird also gestört und die Flexibilität erhöht.

Die für die ersten beiden Polymere beobachtete Depression von T_g durch den Arzneistoff, Bernsteinsäure, TEG oder TEC wird auch für AcMAG-BuA gefunden (Abbildung 4.62). Vitamin E und TA rufen diese Depression allerdings nicht hervor. Auch die Kombination aus Diclofenac-Natrium mit PG, PEG oder Bernsteinsäure ruft gegenüber 10% Diclofenac-Natrium in AcMAG-BuA keine signifikanten Veränderungen hervor. Nur die Kombination mit TEG oder TEC führt zu einer weiteren Verringerung von T_g , wie es sich schon für die anderen Polymere gezeigt hatte.

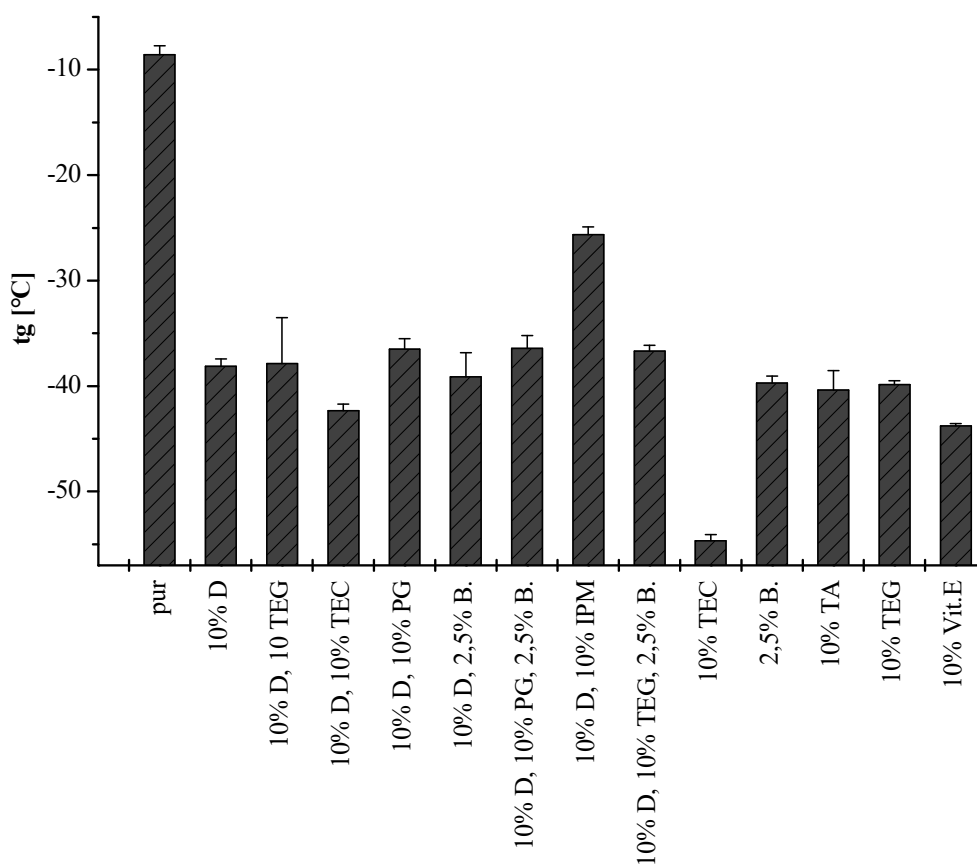


Abbildung 4.63: Glasübergangstemperaturen von MAL-BuA mit und ohne Diclofenac-Natrium (D)

Die Effekte bezüglich der Glasübergangstemperatur, die für MAL-BuA hervorgerufen werden können, erscheinen schon auf den ersten Blick am homogensten (Abbildung 4.63). So führen alle Zusätze, bis auf TEC und IPM in Kombination mit Diclofenac-Natrium zu ähnlichen Depressionen von T_g . TEC zeigt mit Abstand die größte Verringerung von T_g und kann als einziger Hilfsstoff den Wert von 10% Diclofenac-Natrium in MAL-BuA weiter senken, allerdings nicht so ausgeprägt wie ohne den Arzneistoff. Hier verhindert Diclofenac-Natrium die zunehmende Unordnung des Polymers, die durch TEC verursacht wird. IPM bewirkt die geringste Depression der Glasübergangstemperatur, was in Übereinstimmung mit rheologischen Ergebnissen auf ordnende Interaktionen innerhalb des Polymers hinweist, was sich in Form einer Zunahme des elastischen Anteils bei hohen Frequenzen gezeigt hat.

4.6 Löslichkeitsuntersuchungen

Die Löslichkeit eines Arzneistoffes in seinem Vehikel ist für die Permeation von großer Bedeutung, da nur der gelöste Anteil durch das SC diffundieren kann. Ist die Affinität des Arzneistoffs zu seinem Vehikel allerdings sehr groß, kann diese zu einer verminderten Permeation führen, da der Verteilungskoeffizient zu sehr auf der Seite des Vehikels und zu wenig auf der Seite des SC liegt. Es gibt aber auch die Möglichkeit, dass Stoffe aus dem Vehikel in das SC diffundieren und so die Löslichkeit des Arzneistoffs im SC verändern, oder bei ihrer Diffusion andere Stoffe mitnehmen (sog. „solvent drag“). Günstig sind in jedem Fall übersättigte Systeme, da dort die thermodynamische Aktivität des Arzneistoffs sehr hoch ist. Der Nachteil dieser Systeme ist allerdings, dass sie nur metastabil sind und dazu neigen, über die Lagerungszeit auszukristallisieren. Eine Auskristallisation führt zu einer geringeren thermodynamischen Aktivität des Wirkstoffs und in vielen Fällen zu deutlich schlechteren Klebeeigenschaften [Zeng, 2004]. Eine Alternative ist, mit gesättigten Systemen zu arbeiten, in denen der kristalline Anteil ein Depot darstellt, aus dem bei ausreichend hoher Lösungsgeschwindigkeit der wegdiffundierte Anteil ersetzt werden kann und so über eine längere Zeit die gleiche thermodynamische Aktivität des Wirkstoffs vorliegt. Eine weitere Variante ist, mit noch nicht gesättigten Lösungen zu arbeiten. Sie sind über den Lagerungszeitraum physikalisch stabil und bei Einsatz gleicher Arzneistoffmengen in ähnlichen Vehikeln können auch ähnliche thermodynamische Aktivitäten des Wirkstoffs erzielt werden. Wird mit hochkonzentrierten Zubereitungen gearbeitet, so können bestimmte Zusätze die Kristallisation bzw. das Kristallwachstum hemmen, indem sie Wirkstoffmoleküle über Wasserstoffbrücken „absättigen“ und so nicht so leicht Interaktionen mit anderen Wirkstoffmolekülen erfolgen [Kotiyani und Vavia, 2001; Raghavan et al., 2001 a und b]. Es

gibt allerdings auch Stoffe, welche die Kristallisation und das Kristallwachstum fördern können [Ma et al., 1996]. Bei Kombination zweier Stoffe in einer Matrix kann es auch zur gemeinsamen Auskristallisation kommen, wodurch es zu veränderten Freisetzungs- und Permeationseigenschaften kommen kann [Latsch et al., 2003].

In der vorliegenden Arbeit wurde überwiegend mit Lösungspflastern gearbeitet, da eine Kristallbildung in der Pflastermatrix deren physikalische Eigenschaften stark beeinflusst hätte.

4.6.1 Lidocain

Lidocain liegt in MAG-BuA1 bis zu einer Konzentration von 15%, in MAG-EA1 bis 17,5% und in AcMAG-BuA und MAL-BuA bis 20% nach einer Lagerungszeit von vier Monaten noch gelöst vor. Die für die Permeationsuntersuchungen hergestellten Pflasterrezepturen enthielten stets 20% (m/m) Lidocain und wurden nach einer Lagerungsdauer von 7 Tagen eingesetzt. Zu diesem Zeitpunkt war der Arzneistoff bei allen Zubereitungen gelöst, allerdings konnte es passieren, dass das Ausstanzen der Proben eine zufallsbedingte Keimbildung mit nachfolgender Auskristallisation des Arzneistoffs initiierte. Nach einjähriger Lagerung wurden in vielen Proben Arzneistoffkristalle gefunden (siehe Tabelle 6). Bei Anwesenheit von Bernsteinsäure bleibt Lidocain in MAG-BuA1 über die komplette Lagerungsdauer gelöst. Für MAG-EA1 verhält es sich analog mit der Ausnahme, dass 20% TA auch in Gegenwart von Bernsteinsäure zu einer Auskristallisation des Wirkstoffes führten. In AcMAG-BuA, dem lipophilsten der vier Polymere, bleibt das eher lipophile Lidocain ($\log P$ um 2,3) über die gesamte Lagerungszeit gelöst. Aus MAL-BuA fällt Lidocain auch in Gegenwart von Bernsteinsäure aus, außer es sind 10% PG zugesetzt.

Es kann also festgehalten werden, dass die Löslichkeit von Lidocain in den Polymeren mit deren Lipophilie steigt und dass bei den hydrophileren Polymeren Bernsteinsäure eine Auskristallisation, vermutlich durch Salzbildung, vermindert. Bei den eingesetzten Pflastern handelt es sich also in vielen Fällen um übersättigte Systeme. Es ist aber nicht auszuschließen, dass der schlecht wasserlösliche Arzneistoff durch das in die Pflaster eindringende Wasser während der Permeations- und Freisetzungsuntersuchungen ausfällt. Diese Vermutung wird durch die Beobachtung unterstützt, dass es bei den Versuchen zur Wasseraufnahmefähigkeit in vielen Fällen zu einer starken Trübung der Pflaster kam, die ohne Arzneistoff in diesem Ausmaß nicht beobachtet wurde und daher eine Auskristallisation angenommen wird.

Weiterhin ist anzumerken, dass das Lidocain nicht in allen Fällen quantitativ über einen längeren Lagerungszeitraum in den Polymermatrices bleibt. So konnte an den Wänden der Lagerungsgefäße nach einer Zeit von mehreren Monaten ein leichter Schleier festgestellt werden, der durch chromatographische Untersuchungen als Lidocain identifiziert wurde. Diese Beobachtung war in Vorversuchen mit Ibuprofen (als freie Säure) auch schon gemacht worden. Für Diclofenac-Natrium konnte dieses dagegen nicht festgestellt werden.

MAG-BuA1	auskrist.	AcMAG-BuA	gelöst
10% TBAC in MAG-BuA1	auskrist.	10% Vit.E in AcMAG-BuA	gelöst
10% Vit.E in MAG-BuA1	auskrist.	20% TA in AcMAG-BuA	auskrist.
10% Vit.E, 10% TA in MAG-BuA1	auskrist.	10% TA in AcMAG-BuA	auskrist.
10% PG in MAG-BuA1	auskrist.	2,5% Bernst. in AcMAG-BuA	auskrist.
10% Glycerol in MAG-BuA1	auskrist.	5% Bernst. in AcMAG-BuA	auskrist.
2,5% Bernst., 20% Vit.E in MAG-BuA1	gelöst	10%TA, 2,5%Bernst. in AcMAG-BuA	auskrist.
2,5% Bernst., 10% Vit. E in MAG-BuA1	gelöst	2,5% Ascorbins. in AcMAG-BuA	auskrist.
	--	2,5% Zitronens. in AcMAG-BuA	auskrist.
MAG-EA1	auskrist.	2,5% Urea in AcMAG-BuA	auskrist.
10% Vit.E in MAG-EA1	auskrist.		--
10% TA in MAG-EA1	auskrist.	MAL-BuA	auskrist.
20% TA in MAG-EA1	auskrist.	10% Vit.E in MAL-BuA	auskrist.
2,5% Bernst. in MAG-EA1	gelöst	2,5% Berst. in MAL-BuA	auskrist.
5% Bernst. in MAG-EA1	gelöst	5% Bernst. in MAL-BuA	auskrist.
20% TA, 2,5% Bernst. in MAG-EA1	auskrist.	2,5% Bernst. 10% TBAC in MAL-BuA	auskrist.
10% PG in MAG-EA1	auskrist.	10% PG, 2,5% Bernst. in MAL-BuA	gelöst
		10% TA in MAL-BuA	auskrist.

Tabelle 6: Löslichkeit von 20% Lidocain in den Polymermatrices mit und ohne Zusätze nach einjähriger Lagerung bei Raumtemperatur

4.6.2 Diclofenac-Natrium

Bei den ersten Versuchen zur Löslichkeit von Diclofenac-Natrium in den Polymeren zeigten sich bereits viel größere Unterschiede im Vergleich zu den Untersuchungen mit Lidocain. Aus diesem Grund wurden Konzentrationsreihen des Arzneistoffes in den unterschiedlichen Polymermatrices mit und ohne Zusatzstoffen hergestellt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt, wobei jeweils die Konzentration angegeben ist, bei der gerade noch keine Auskristallisation gefunden wurde. Ist ein Ergebnis mit größer markiert, so war die entsprechende Konzentration noch gelöst, wobei keine noch höheren Konzentrationen untersucht wurden. Analog verhält es sich mit Ergebnissen, die mit < markiert sind. Da sich bei Lidocain gezeigt hatte, dass einige übersättigte Systeme sehr lange stabil bleiben, wurden die hergestellten Diclofenac-Natrium-haltigen Proben nach einer Trocknungszeit von einer Woche mit Impfkristallen beimpft und dann nach einer Lagerungszeit von einem Monat auf Auskristallisationen untersucht.

Zubereitung	Löslichkeit [%]	Zubereitung	Löslichkeit [%]
MAG-BuA2	>40	AcMAG-BuA	<5
10% PG in MAG-BuA2	>30	10% TEC in AcMAG-BuA	10
20% PG in MAG-BuA2	>20	20% TEC in AcMAG-BuA	10
10% PEG in MAG-BuA2	>30	10% TEG in AcMAG-BuA	5
20% PEG in MAG-BuA2	>30	10% TEG + 2,5% B. in AcMAG-BuA	10
10% TEG in MAG-BuA2	>40	2,5% Bernst. in AcMAG-BuA	10
20% TEG in MAG-BuA2	20	10% PG in AcMAG-BuA	5
10% Glycerol in MAG-BuA2	20	10% PEG in AcMAG-BuA	10
10% TEG, 2,5% B. in MAG-BuA2	15		
20% TEG, 2,5% Bernst. in MAG-BuA2	20	MAL-BuA	10
20% PEG, 2,5% B. in MAG-BuA2	20	10% TEC in MAL-BuA	10
		20% TEC in MAL-BuA	10
MAG-EA2	30	10% TEG in MAL-BuA	10
10% Glycerol in MAG-EA2	15	20% TEG in MAL-BuA	15
10% PG in MAG-EA2	20	10% TEG, 2,5% Bernst. in MAL-BuA	10
10% TEG in MAG-EA2	20	2,5% Bernst. in MAL-BuA	10
2,5% Bernst. in MAG-EA2	15	10% IPM in MAL-BuA	<5
10% TEG + 2,5% B. in MAG-EA2	15	10% PG in MAL-BuA	10
20% TEC in MAG-EA2	20	10% PG + 2,5% B. in MAL-BuA	<5

Tabelle 7: Löslichkeit von Diclofenac-Natrium in den Polymermatrizes mit und ohne Zusätze nach einmonatiger Lagerung bei Raumtemperatur

Zu erkennen ist, dass sich das Löslichkeitsverhalten in den reinen Polymeren teilweise gegensätzlich zu dem von Lidocain verhält. So findet sich hier die beste Löslichkeit in MAG-BuA2, gefolgt von MAG-EA2 und MAL-BuA und die mit Abstand geringste Löslichkeit mit weniger als 5% (m/m) findet sich in AcMAG-BuA. Der Grund dafür ist wieder in der Hydro- bzw. Lipophilie der Polymere und des Arzneistoffs zu suchen. So handelt es sich bei Diclofenac-Natrium um ein Salz, welches in hydrophilen Medien besser löslich ist als in lipophilen.

	Löslichkeit [mg/ml]	sd
gesättigt in PG	320,33	94,62
gesättigt in IPM	1,59	0,45
gesättigt in TEC	104,13	2,44
gesättigt in TEG	87,23	0,29
gesättigt in TEG+B	35,03	8,60
5% in Puffer	4,87	0,41
5% + 10% PEG in Puffer	13,99	1,90
5% + 10% TEG in Puffer	9,27	0,21
5% + 10% PG in Puffer	6,38	0,63
5% + 10% IPM in Puffer	4,65	0,26
5% + 2,5% Bernst. in Puffer	0,09	0,01
5% + 10% TEC in Puffer	27,17	2,43
5% + 10% Glycerol in Puffer	6,59	0,45

Tabelle 8: Löslichkeit von Diclofenac-Natrium in den Pflasterzusätzen und in Puffer/Zusatz-Kombinationen (5% Diclofenac-Natrium in Puffer ergibt in allen Fällen eine Suspension)

Untersuchungen zur Löslichkeit von Diclofenac-Natrium in den Pflasterzusätzen zeigen, dass PG, TEC und TEG sehr gute Lösungsmittel für diesen Arzneistoff sind, während die Löslichkeit in IPM, einem sehr lipophilen Hilfsstoff, vergleichsweise gering ist. Auch ist zu erkennen, dass ein Zusatz von Bernsteinsäure die Löslichkeit in TEG vermindert. Dies ist in der Protonierung des Diclofenacs begründet, da dadurch die Substanz lipophiler wird und somit in hydrophilen Medien schlechter löslich ist. Werte für Glycerol liegen nicht vor, da die Mischung aus Diclofenac-Natrium und Glycerol ein halbfestes System bildete, aus dem kein vermessbarer Überstand abzutrennen war.

Werden die Hilfsstoffe zu einer 5%-igen Diclofenac-Suspension gegeben, so ergibt sich in den meisten Fällen eine Löslichkeitsverbesserung.

Wie aus den obigen Ergebnissen zu erwarten war, verändert IPM die Löslichkeit nicht, während Bernsteinsäure die Löslichkeit deutlich vermindert.

4.7 Untersuchung der Wasserdampfdurchlässigkeit

Okklusive Bedingungen können zu schwerwiegenden Hautirritationen führen und Infektionen der Haut begünstigen, deren Abheilung manchmal länger als das pflasterfreie Intervall dauert. Diese unangenehmen Nebenwirkungen gefährden die Patienten-Compliance [Matsumura et al., 1995; Zhai und Maibach, 2001]. Gemäß der Britischen Pharmakopöe gilt ein Material ab einer Wasserdampfpermeabilität von $0,05 \text{ g} \cdot (24\text{h})^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ als nicht mehr okklusiv (entspricht $20,8 \text{ g} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$). Da die in dieser Arbeit durchgeführten Experimente allerdings bei einer niedrigeren Temperatur (20°C statt 37°C) durchgeführt wurden und bekannt ist, dass eine Temperaturerhöhung zu einem erleichterten Wasserdampfdurchtritt führt [Swarbrick et al., 1972; Schroeder et al., 2006], ist von einem fast um die Hälfte niedrigeren Grenzwert

auszugehen. Ein weiterer Unterschied zur Britischen Pharmakopöe besteht darin, dass laut Monographie ein Trocknungsmittel eingesetzt wird und so eine relative Luftfeuchtigkeit von nahe 0% besteht. Bei den eigenen Experimenten wurde über gesättigter Calciumchloridlösung gearbeitet, wodurch sich eine relative Luftfeuchtigkeit von ca. 35% einstellte. Die höhere Luftfeuchtigkeit bedingt einen geringeren Wasserdampfgradienten zwischen den beiden Seiten der Membran und damit eine geringere treibende Kraft für den Wasserdampfdurchtritt, was zu geringeren Messergebnissen führt, da neben der Membran der Luftfeuchtigkeitsgradient der entscheidende Parameter für die Wasserdampfpermeation ist [Sprockel et al., 1990].

Um die Wasserdampfdurchlässigkeit von Pflastern zu untersuchen, wurde in früheren Arbeiten meist ein Gläschen mit Wasser mit dem zu untersuchenden Pflaster verschlossen und für eine definierte Zeit unter definierten Bedingungen aufbewahrt [Baert und Remon, 1992; Minghetti et al., 1997 und 2003]. Vor und nach Ablauf der Zeit wurde das Gläschen mit dem Pflaster gewogen und der Massenverlust als die Menge Wasser angegeben, die als Wasserdampf durch das Pflaster hindurch gedrungen ist. Die Zeitspannen, die für diese Experimente verwandt wurden, lagen zwischen wenigen Stunden und mehreren Tagen [Casiraghi et al., 2002; Minghetti et al., 2003; Ganju et al., 2007] und können nur einen Mittelwert der tatsächlichen Wasserdampfdurchlässigkeit angeben. Alternativ wurde Trockenmittel in ein Gläschen gefüllt, dieses mit dem Probenfilm verschlossen, in eine definierte Wasserdampfatmosfera gebracht und die Gewichtszunahme des Trocknungsmittels untersucht [Remunan-Lopez und Bodmeier, 1996; Fauth, 2003]. Dauert es allerdings bis zur Sättigung der Membran sowie zur Einstellung der maximalen Wasserdampfdurchlässigkeit sehr lange, so wird das Ergebnis deutlich zu niedrig ausfallen. Bei schneller Gleichgewichtseinstellung sollten realistische Messergebnisse erhalten werden, die allerdings mit erheblichen Abweichungen behaftet sein können. [Murthy et al., 2004] nahmen das Messgefäß für jede Wägung alle drei Stunden aus einem Exsiccator, und erhielten so einen zeitlichen Verlauf, allerdings mit einer relativ schlechten Auflösung.

Daher wurde in der vorliegenden Arbeit versucht die Wasserdampfdurchlässigkeit durch Pflaster kontinuierlich über einen längeren Zeitraum zu untersuchen, indem eine häufig in vivo eingesetzte Messmethode zur Charakterisierung der okkludierenden Eigenschaften von pharmazeutischen Zubereitungen wie Transdermalpflastern verwendet wurde [Casiraghi et al., 2002]. Wie im Folgenden ersichtlich wird, gibt es nicht nur Unterschiede in der maximalen Wasserdampfdurchlässigkeit, sondern es gibt auch Unterschiede im zeitlichen Verlauf bis zur Erreichung des Maximums. Da die Untersuchungen bei konstanten

Bedingungen durchgeführt wurden, war die Luftfeuchtigkeit bei allen Pflasterrezepturen identisch (innen 100% und außen 35% rel. Feuchte) und die Wasserdampfdurchlässigkeit nur abhängig von der eingespannten Membran.

4.7.1 Handelsprodukte

Um einen Vergleich der in dieser Arbeit hergestellten Pflastermatrizes mit auf dem Markt befindlichen Zubereitungen zu bekommen, wurden zwei Placebo-Pflaster analog den selbst hergestellten Pflastermatrizes vermessen (Abbildung 4.64). Dabei wurden jeweils TTS ausgewählt, deren Träger aus textilem Material hergestellt sind, damit überhaupt ein Wasserdampfdurchtritt möglich ist. Wie zu erkennen ist, verändert sich die Wasserdampfdurchlässigkeit der selbst hergestellten Filme aus MAG-BuA1 und MAG-EA1 innerhalb der ersten 4 Stunden sehr stark, während die Handelsprodukte über den gesamten Verlauf annähernd die gleiche Wasserdampfdurchlässigkeit zeigen. Dies liegt daran, dass die selbst hergestellten Filme deutlich dicker sind als die Polymerschichten der Handelsprodukte und in der Lage sind, Wasser aufzunehmen (s. 4.8) Deshalb muss sich über die Zeit erst ein Gleichgewicht aus aufgenommener und abgegebener Wassermenge einstellen, welches zu Beginn stark auf der Seite der Wasseraufnahme liegt.

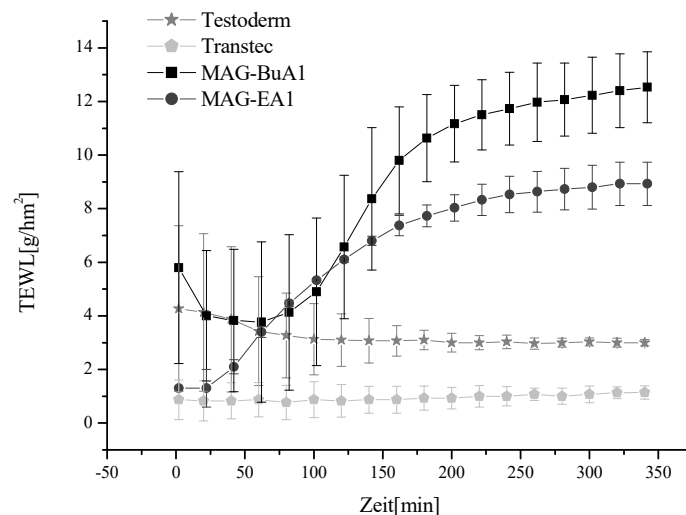


Abbildung 4.64: TEWL-Werte von Handelsprodukten im Vergleich zu MAG-BuA1 und MAG-EA1

Die Handelsprodukte erreichen nur 9,2% und 3,3% der MMWD im Vergleich zu 40,6% und 30,0% bei den selbst hergestellten Filmen, die allerdings noch keine, möglicherweise störende, Backingfolie tragen.

4.7.2 Lidocain

Wenn im Folgenden keine Konzentrationsangaben für Lidocain angegeben sind, so ist 20% Lidocain (m/m) in der Pflasterrezeptur enthalten. Steht hinter der Polymerbezeichnung „kein AS“, so handelt es sich um eine wirkstofffreie Zubereitung.

Zusammensetzung	GWDD [min]	End-WDD [g/hm ²]	End- WDD/MWDD *100 [%]	Zusammensetzung	GWDD [min]	End-WDD [g/hm ²]	End- WDD/MWDD *100 [%]
MAG-BuA1	260	13,3	40,6	AcMAG-BuA	80	3,5	10,8
MAG-BuA1 + L	300	12,3	37,5	AcMAG-BuA + 10L	100	3,0	9,2
MAG-BuA1 + L + 10Vit.E	300	10,1	30,9	AcMAG-BuA + L	80	4,8	14,8
MAG-BuA1 + L + 10Vit.E + 2,5Bernst.	240	20	61,1	AcMAG-BuA + 10Vit.E	120	1,6	4,9
MAG-BuA1 + L + 20Vit.E + 2,5Bernst.	400	14,3	43,7	AcMAG-BuA + 2,5Bernst.	160	2,4	7,2
MAG-BuA1 + L + 10PG	300	17,5	53,5	AcMAG-BuA + L + 2,5Bernst.	120	4,4	13,4
MAG-BuA1 + L + 10Gly	240	17,1	52,3	AcMAG-BuA + L + 5Bernst.	260	11,9	36,4
MAG-BuA1 + L + 10TBAC	300	10,3	31,6	AcMAG-BuA + 10TA	180	5,9	18,0
MAG-BuA1 + L + 10Vit.E + 10TA	300	12,4	37,9	AcMAG-BuA + 20TA	120	4,6	14,0
				AcMAG-BuA + 10TA + 2,5Bernst.	220	10,2	31,1
MAG-EA1	280	9,8	30	AcMAG-BuA + L + 2,5Urea	120	5,1	15,6
MAG-EA1 + L	200	10	30,5	AcMAG-BuA + L + 2,5Ascorb.	160	3,6	11,0
MAG-EA1 + 10Vit.E	280	10	30,5	AcMAG-BuA + L + Zitronens.	200	2,5	7,6
MAG-EA1 + L + 10Vit.E	240	8	24,3				
MAG-EA1 + L + 10PG	200	14,7	45	MAL-BuA	180	3,6	10,9
MAG-EA1 + L + 2,5Bernst.	280	15,8	48,3	MAL-BuA + 10L	140	5,0	15,3
MAG-EA1 + L + 5Bernst.	240	17,2	52,6	MAL-BuA + L	120	6,5	19,9
MAG-EA1 + L + 10TA	240	10,9	33,3	MAL-BuA + 10Vit.E	140	2,9	9
MAG-EA1 + L + 20TA	180	12,0	36,6	MAL-BuA + L + 10Vit.E	160	3,8	11,6
MAG-EA1 + L + 20TA + 2,5 Bernst.	220	19,7	60,2	MAL-BuA + L + 2,5Bernst.	260	8,9	27,3
				MAL-BuA + L + 5Bernst.	220	5,9	18,1
Testoderm	<60	3	9,2	MAL-BuA + L + 10 TBAC + 2,5Bernst.	300	5,7	17,4
Transtec	<60	1	3,1	MAL-BuA + L + 10TA	120	4,2	12,8

Tabelle 9: Übersicht über die Zeit, die es dauerte, bis die Gleichgewichts-Wasserdampfdurchlässigkeit (GWDD) erreicht wurde, über die Wasserdampfdurchlässigkeit am Ende der Experimente (End-WDD) und über die Quotienten aus End-WDD und maximal möglicher Wasserdampfdurchlässigkeit (MWDD) in %

Polymervergleich

MAG-BuA1 hat die signifikant höchste Wasserdampfpermeabilität der vier untersuchten Polymere, gefolgt von MAG-EA1. AcMAG-BuA und MAL-BuA sind signifikant schlechter für Wasserdampf durchlässig und erreichen nur 10,8% und 10,9% der MMWD (Abbildung 4.65). Für die Wasserdampfdurchlässigkeit lässt sich eine Abhängigkeit von der Hydrophilie der eingesetzten Polymere zeigen, wie sie auch schon von [Kusum Devi et al., (2003)] beschrieben wurde. MAG-BuA ist das hydrophilste Polymer, gefolgt von MAG-EA. AcMAG-BuA und MAL-BuA ähneln sich bezüglich ihrer Hydrophilie und sind die lipophilsten Polymere. Der Zusatz von 20% Lidocain zu den reinen Polymeren verursacht nur im Fall von MAL-BuA eine signifikante Zunahme der Wasserdampfpermeabilität auf 19,9% des MMWD. Für AcMAG-BuA lässt sich tendenziell eine Zunahme des TEWL-Wertes erkennen, während sich bei MAG-BuA1 sogar eine leichte, aber nicht signifikante, Abnahme der Wasserdampfpermeabilität zeigt. Die Auswirkungen, die Lidocain auf die Polymere hat,

sind wieder von deren Hydrophilie abhängig. Lidocain ist lipophiler als MAG-BuA1 und führt deshalb tendenziell zu einer Verringerung der TEWL-Werte. Ein ähnlicher log P wie MAG-EA1 führt dazu, dass kaum Veränderungen zu erkennen sind und bei AcMAG-BuA und MAL-BuA, die beide lipophiler sind als Lidocain, kommt es in beiden Fällen zu einer Zunahme der TEWL-Werte. Bei MAG-BuA1 und MAG-EA1 steigen in den ersten 4 Stunden die Werte deutlich an. AcMAG-BuA bleibt fast von Anfang an auf dem gleichen (niedrigen) Niveau und bei MAL-BuA kommt es während der ersten 2 Stunden zu einem leichten Anstieg des TEWL-Wertes, bis ein Plateau erreicht ist. Die Zeit bis zur Gleichgewichtseinstellung korreliert mit der Menge, welche die jeweiligen Rezepturen an Wasser aufnehmen können. Ein Zusatz an Arzneistoff hat darauf keinen Einfluss.

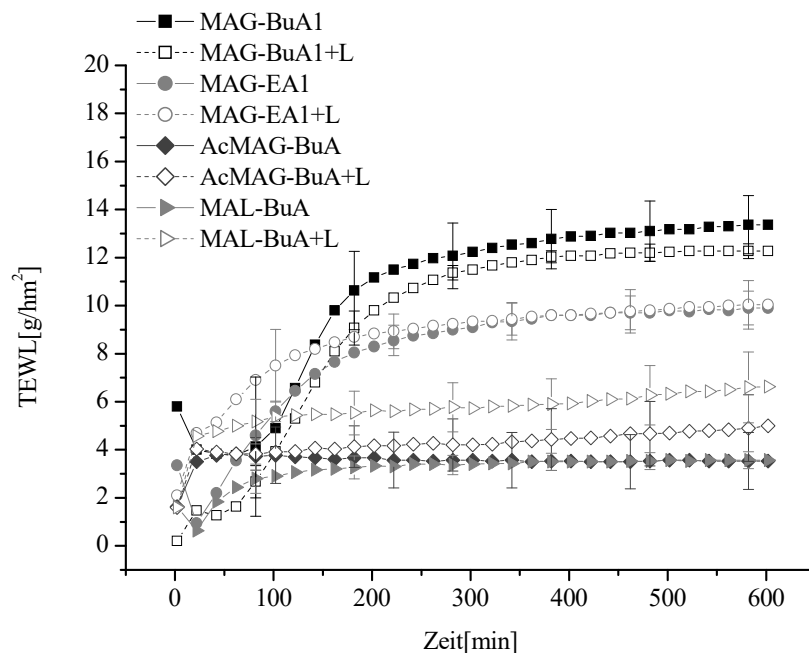


Abbildung 4.65: TEWL-Werte von den Polymeren mit und ohne 20% Lidocain

MAG-BuA1

Zu einem signifikant erleichterten Wasserdampfdurchtritt kommt es durch den Zusatz der eher hydrophilen Stoffe PG und Glycerol (Abbildung 4.66), die neben der Hydrophilisierung der Matrices eine Erweichung der Systeme bewirken (s. 4.4). Bernsteinsäure wurde nur in Kombination mit Vitamin E untersucht (Abbildung 4.67). Vitamin E hat wie TBAC (beide eher lipophil) eine signifikante Verminderung der Wasserdampfdurchlässigkeit zur Folge. Wird Bernsteinsäure zugesetzt, so wird dieser Effekt aufgehoben (20% Vitamin E), oder sogar überkompensiert (10% Vitamin E) (Abbildung 4.67), da durch den Säurezusatz der Arzneistoff protoniert wird und damit ein Anstieg der Hydrophilie des Systems verbunden ist.

Die bei den reinen Polymeren angeführte Abhängigkeit der Wasserdampfdurchlässigkeit von der Hydrophilie der Matrices wird hier bestätigt.

Die Zeit bis zur Gleichgewichtseinstellung bleibt unabhängig von den Zusätzen vergleichbar.

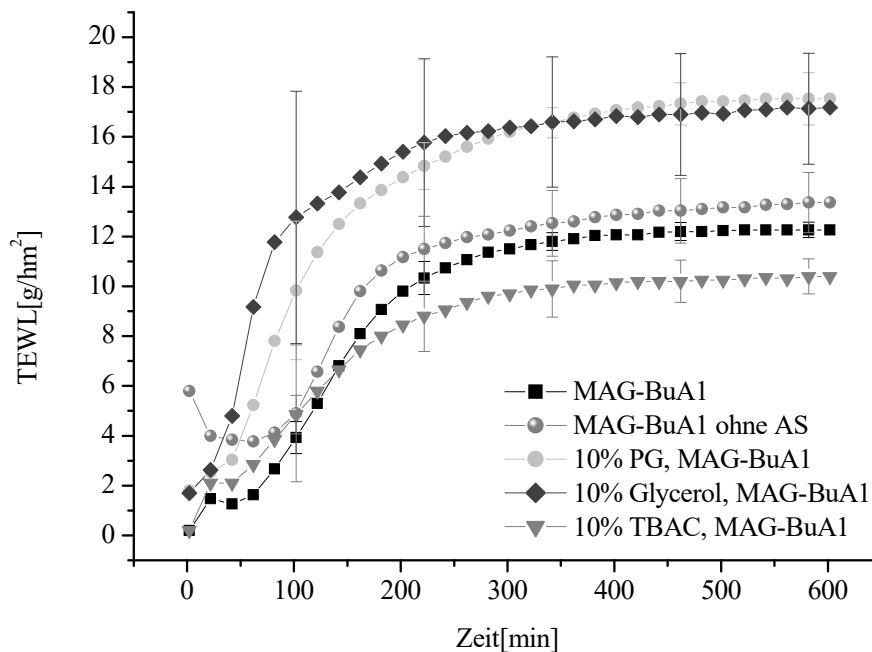


Abbildung 4.66: TEWL-Werte von MAG-BuA1 ohne Arzneistoff und mit 20% Lidocain

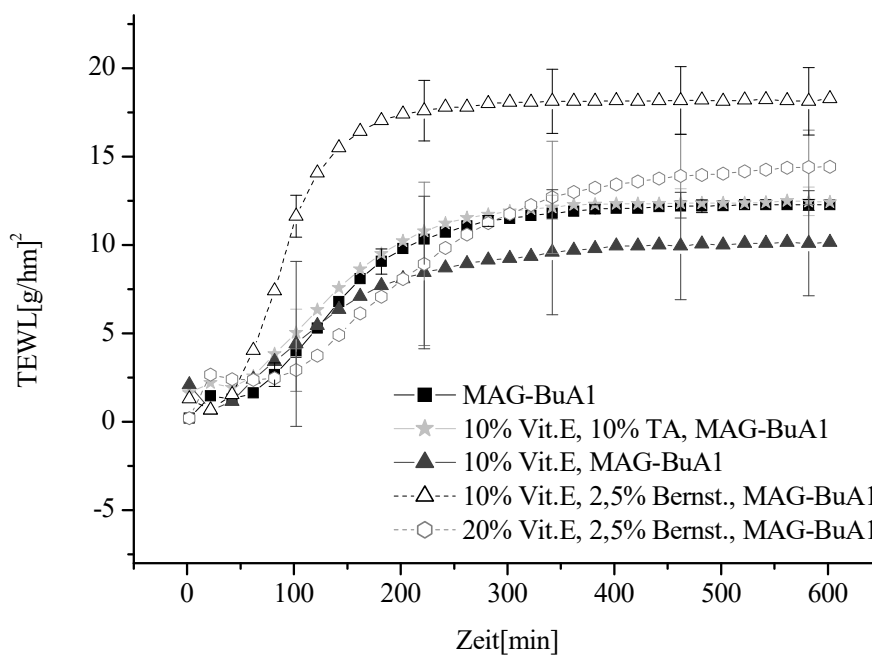


Abbildung 4.67: TEWL-Werte von MAG-BuA1 mit 20% Lidocain

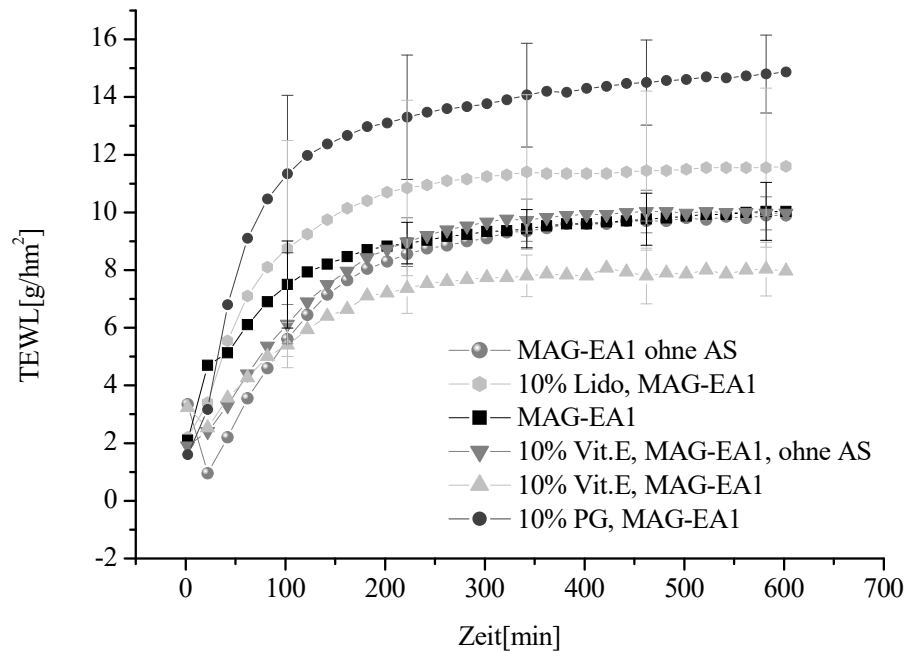
MAG-EA1

Abbildung 4.68: TEWL-Werte von MAG-EA1 ohne Arzneistoff und mit bis zu 20% Lidocain

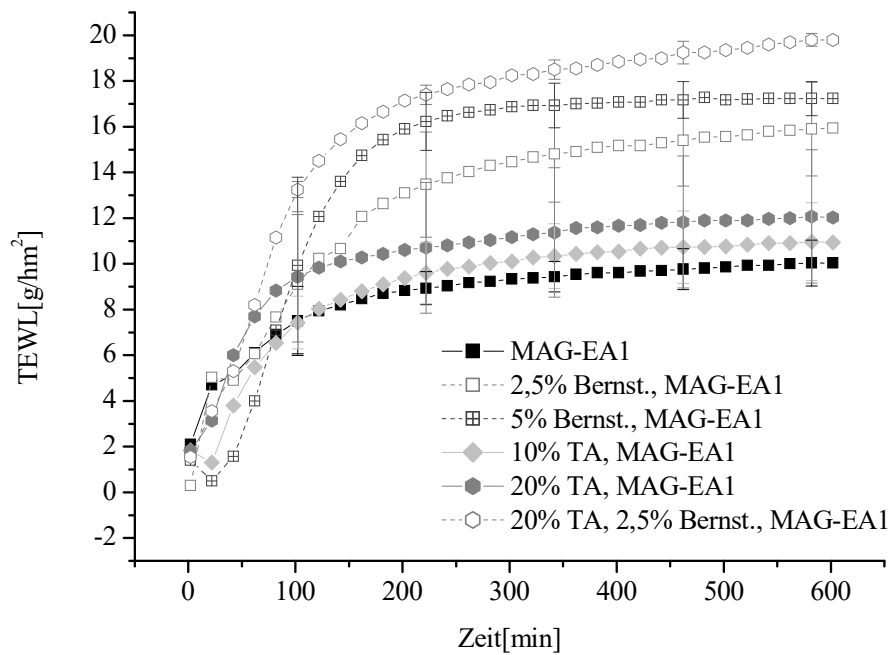


Abbildung 4.69: TEWL-Werte von MAG-EA1 mit 20% Lidocain

Den Wasserdampfdurchtritt durch MAG-EA1 zu erleichtern vermag ein Zusatz von PG und Bernsteinsäure (Abbildung 4.68 und Abbildung 4.69). Hier ist als Grund wieder die Zunahme der Hydrophilie anzunehmen. Ein 10%-iger Lidocain-Zusatz führt im Vergleich zum wirkstofffreien Polymer zwar zu einer signifikant, aber nicht stark erhöhten Wasserdampfdurchlässigkeit, die bei 20% Lidocainzusatz in diesem Polymer nicht nachweisbar ist. Die Unterschiede zwischen der 10% und 20%-igen Zubereitung sind aufgrund hoher Standardabweichungen nicht signifikant. Der Zusatz von TA führt konzentrationsabhängig zu einer tendenziellen Zunahme der Wasserdampfdurchlässigkeit, die allerdings weder bei 10% noch bei 20% Lidocain signifikant ist und vermutlich durch die Erweichung des Systems (s. 4.4) hervorgerufen wird. Durch den Zusatz von Bernsteinsäure kommt es auch hier wieder zu einer ausgeprägt stärkeren Durchlässigkeit für Wasserdampf. Führt das lipophile Vitamin E im ausgeprägt hydrophilen MAG-BuA1 noch zu einer verminderten Wasserdampfpermeabilität, so findet sich im lipophileren MAG-EA1 aufgrund der ähnlichen log P-Werte kein Effekt mehr.

Die Zeit bis zur Gleichgewichtseinstellung von Wasserdampfaufnahme und -abgabe, wird auch in diesem Fall durch die untersuchten Zusätze nicht beeinflusst.

AcMAG-BuA

Auf die niedrigen TEWL-Werte von AcMAG-BuA haben die Lidocain-Hilfsstoff-Zusätze nur geringfügige Auswirkungen (Abbildung 4.70). Nur in zwei Fällen sind signifikante Veränderungen nachweisbar - eine Erhöhung der Wasserdampfpermeabilität durch 5% Bernsteinsäure (Abbildung 4.71) und die Hemmung des Wasserdampfdurchtritts durch 2,5% Zitronensäure (Abbildung 4.72). Die erhöhten TEWL-Werte durch 5% Bernsteinsäure lassen sich wieder über eine Zunahme der Hydrophilie der Rezeptur durch die Salzbildung zwischen Lidocain und Bernsteinsäure erklären. Dazu passt auch, dass Bernsteinsäure alleine ohne Lidocain (Abbildung 4.71) diesen Effekt nicht zeigt, sondern tendenziell den Wasserdampfdurchtritt hemmt. Grund dafür könnte eine Vernetzung des Polymers (hier ist wieder keine Vernetzung über kovalente Bindungen, sondern lediglich über Wasserstoffbrücken gemeint) durch die Bernsteinsäure sein. Da AcMAG-BuA ein relativ lipophiles Polymer ist (s. 3.1), ist es denkbar, dass der Arzneistoff nach Protonierung seine Löslichkeitsgrenze überschreitet und Kristallnester bildet, welche die Polymerketten auseinanderweichen lassen und dort einen erleichterten Wasserdampfdurchtritt ermöglichen. Die der Bernsteinsäure sehr ähnliche Zitronensäure würde, wenn man den Hypothesen für Bernsteinsäure folgt, ebenfalls vernetzend wirken und auf diese Weise die verminderten TEWL-Werte bedingen. Da es sich bei Zitronensäure um eine Tricarbonsäure handelt, kann

durch diese eine festere Vernetzung stattfinden, als durch die Dicarbonsäure Bernsteinsäure. Rheologisch konnte jedoch keine Verfestigung der genannten Systeme beobachtet werden (s. 4.4), allerdings ergaben die subjektiven Untersuchungen zu Konsistenz und Klebrigkeit eine deutliche Veränderung hin zu festeren Systemen.

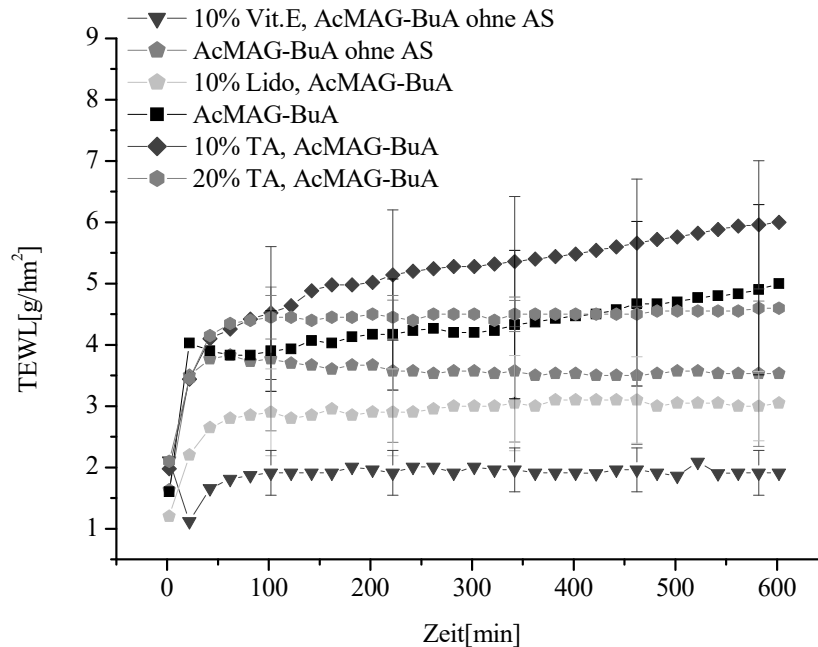


Abbildung 4.70: TEWL-Werte von AcMAG-BuA ohne Arzneistoff und mit bis zu 20% Lidocain

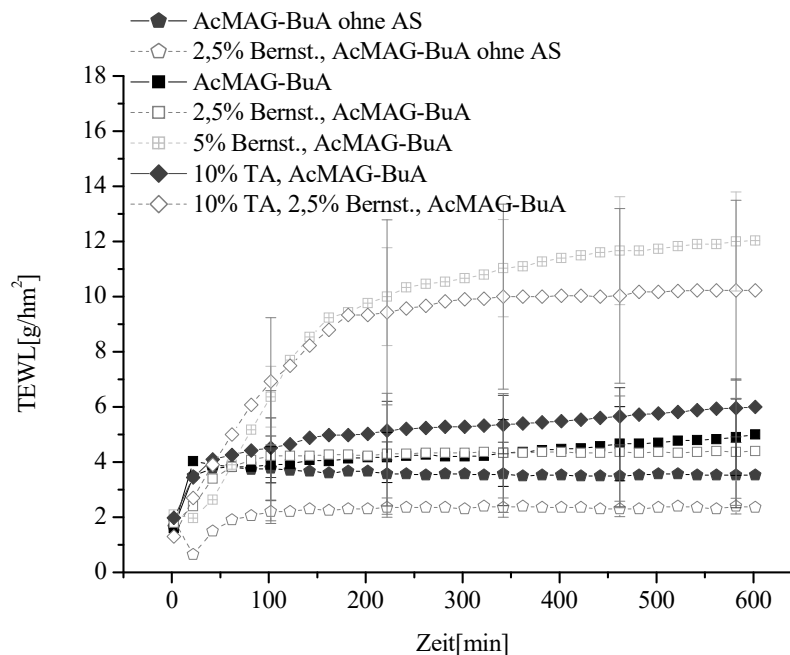


Abbildung 4.71: TEWL-Werte von AcMAG-BuA mit 20% Lidocain

Während 20% Lidocain-Zusatz die Wasserdampfpermeation durch AcMAG-BuA tendenziell erhöht zeigen 10% Lidocain-Zusatz eine tendenzielle Verminderung des Wasserdampfdurchtrittes. Da jedoch die Werte der 10 und 20%-igen Zubereitung nicht signifikant verschieden sind, könnte es sich hier auch um zufällige Schwankungen der Messwerte handeln, weshalb eine weitere Interpretation unterbleiben soll.

Die Gleichgewichtseinstellung erfolgt bei AcMAG-BuA-Zubereitungen sehr schnell mit Ausnahme der beiden Rezepturen, die TEWL-Werte $>10 \text{ g/hm}^2$ erreichen. Diese AcMAG-BuA-Zubereitungen mit Bernsteinsäure-Zusatz besitzen außerdem das höchste Wasseraufnahmevermögen (s. 4.8) und benötigen somit eine längere Zeit, bis sie sich mit Wasser aufgesättigt haben.

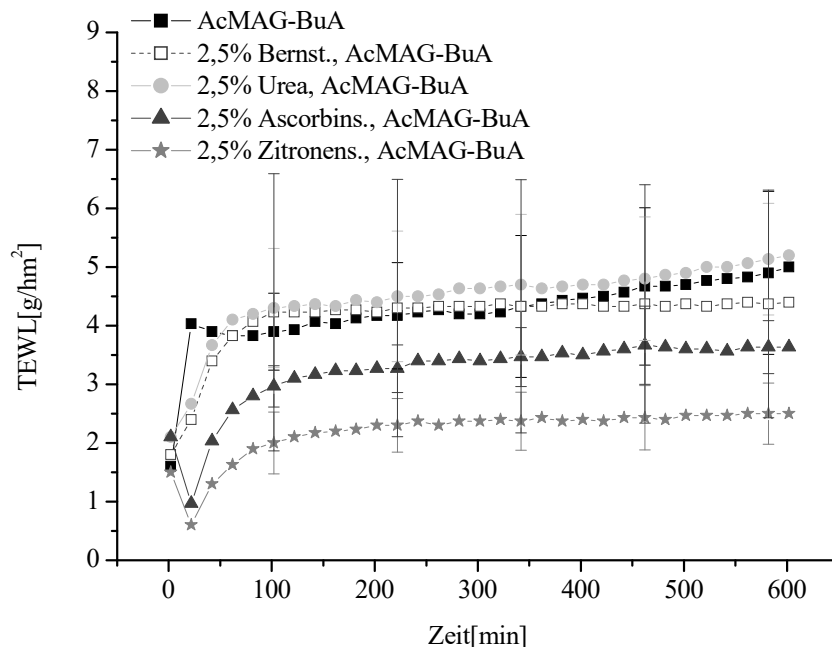


Abbildung 4.72: TEWL-Werte von AcMAG-BuA mit 20% Lidocain

MAL-BuA

MAL-BuA ohne weitere Zusätze hat deutlich niedrigere TEWL-Wert im Vergleich zu MAG-BuA und MAG-EA gezeigt (Abbildung 4.65) und ergibt wie AcMAG-BuA nur schwache Veränderungen der Wasserdampfdurchlässigkeit, die lediglich beim 10 und 20%-igem Lidocain-Zusatz signifikant höher sind. Werden zur lidocainhaltigen Matrix 10% Vit.E zugegeben, so kommt es zu einer signifikanten Erniedrigung der Messwerte. Die Zunahme der Wasserdampfpermeabilität durch Lidocain steigt dabei konzentrationsabhängig an. Da es sich bei MAL-BuA um eine sehr lipophile Matrix handelt, zu der im Vergleich Lidocain hydrophil ist, ist anzunehmen, dass der Arzneistoffzusatz die Hydrophilie des Systems und

damit wieder die Wasserdampfdurchlässigkeit ansteigen lässt. Das fettlösliche Vit.E (log P 10,8) fügt sich offensichtlich sehr gut in das Polymer ein und führt so zu einer Verminderung der Wasserdampfdurchlässigkeit.

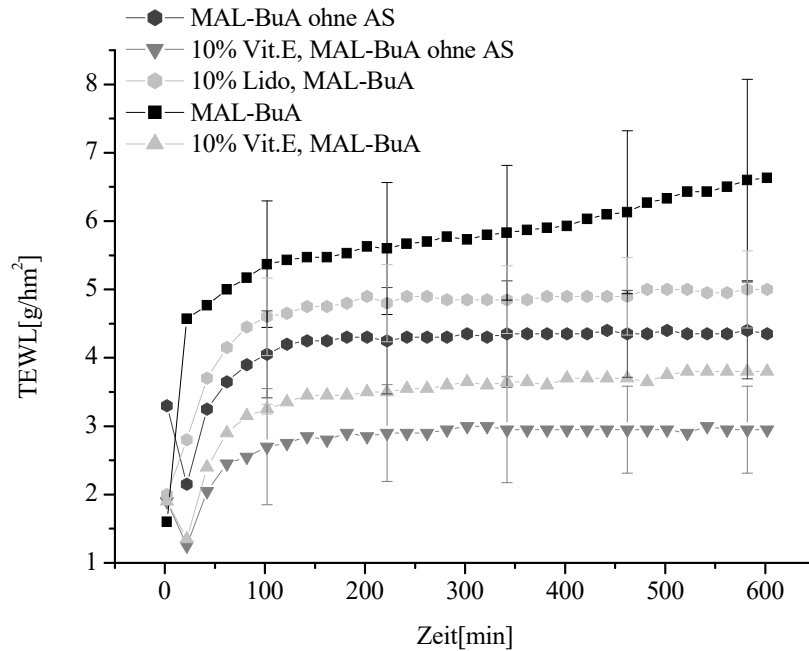


Abbildung 4.73: TEWL-Werte von MAL-BuA ohne Arzneistoff und mit 20% Lidocain

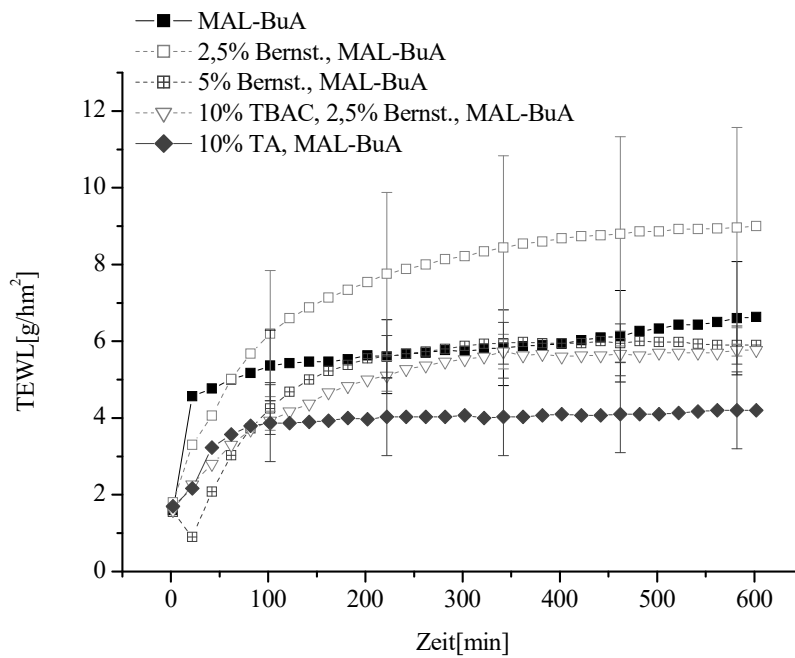


Abbildung 4.74: TEWL-Werte von MAL-BuA mit 20% Lidocain

Dass die Bernsteinsäure in diesem Fall, wie schon bei AcMAG-BuA gesehen, keine Erleichterung des Wasserdampfdurchtrittes mit dem für MAG-BuA und MAL-BuA beschriebenen Mechanismus bewirken kann, ist wieder über die Vernetzeigenschaften dieses Stoffes zu erklären. Hier ist es auch so, dass bei der Beurteilung von Konsistenz und Klebrigkeit durch die subjektive Beurteilung festere und weniger klebrige Systeme zu erkennen waren. Daher ist anzunehmen, dass durch die Vernetzung die Maschen im Polymer enger werden und damit weniger Raum für die Diffusion von Wasserdampf zur Verfügung steht.

Da die Bernsteinsäure-haltigen Rezepturen in der Lage sind, deutlich mehr Wasser aufzunehmen als die Bernsteinsäure-freien, dauert es bei diesen Proben deutlich länger, bis die Gleichgewichtseinstellung erreicht ist (ca. 4 Stunden). Bei den anderen Rezepturen ist sie schon nach ca. 2 Stunden erreicht.

4.7.3 Diclofenac-Natrium

Soweit keine Konzentrationsangaben für Diclofenac-Natrium angegeben sind, enthalten die Pflasterrezepturen immer 10% Wirkstoff (m/m). Steht hinter der Polymerbezeichnung „kein AS“, so handelt es sich um eine wirkstofffreie Zubereitung.

Zusammensetzung	GWDD [min]	End-WDD [g/hm ²]	End- WDD/MWDD *100 [%]	Zusammensetzung	GWDD [min]	End-WDD [g/hm ²]	End- WDD/MWDD *100 [%]
MAG-BuA1	260	13,3	40,6	AcMAG-BuA	80	3,5	10,8
MAG-BuA2 + D + 10TEG	220	19,0	58,0	AcMAG-BuA + D	180	2,4	7,3
MAG-BuA2 + D + 20TEG	180	25,7	78,5	AcMAG-BuA + D + 10PG	180	2,4	7,3
MAG-BuA2 + D + 10Gly	240	21,8	66,6	AcMAG-BuA + D + 10TEC	200	3,7	11,3
MAG-BuA2 + D + 20PEG + 2,5Bernst.	180	22,2	67,8				
				MAL-BuA	180	3,6	10,9
MAG-EA1	280	9,8	30	MAL-BuA + D	200	3,0	9,2
MAG-EA1 + D	360	9,2	28,1	MAL-BuA + D + 10TEG	200	5,8	17,7
MAG-EA2 + D	340	8,5	26,0	MAL-BuA + D + 10PG	200	6,1	18,6
MAG-EA2 + D + 2,5Bernst.	280	7,3	22,3	MAL-BuA + D + 20TEC	200	8,0	24,4
MAG-EA2 + D + 10TEG	220	15,9	48,5	MAL-BuA + D + 2,5Bernst.	180	3,5	10,7
MAG-EA2 + D + 10TEG + 2,5Bernst.	160	15,0	45,8				
MAG-EA2 + D + 10Gly	180	20,3	62,0				
MAG-EA2 + D + 10PG	200	14,3	43,7				
MAG-EA2 + D + 20TEC	180	11,7	35,7				

Tabelle 10: Übersicht über die Zeit, die es dauerte, bis die Gleichgewichts-Wasserdampfdurchlässigkeit (GWDD) erreicht wurde, über die Wasserdampfdurchlässigkeit am Ende der Experimente (End-WDD) und über die Quotienten aus End-WDD und maximal möglicher Wasserdampfdurchlässigkeit (MWDD) in %

MAG-BuA2

Reines MAG-BuA2 ohne weitere Zusätze wurde nicht untersucht, da seine Eigenschaften denen von MAG-BuA1 sehr ähnlich sind (s. 4.4 und 4.5) und sich bei MAG-EA1 und 2 auch keine Unterschiede in den TEWL-Werten (s.u.) gezeigt haben. Für MAG-BuA2 wird vom gleichen TEWL-Wert wie für MAG-BuA1 ausgegangen. Abbildung 4.75 zeigt eine

signifikante Erhöhung der Wasserdampfdurchlässigkeit für alle untersuchten Zusätze. MAG-BuA2 mit Diclofenac-Natrium ohne sonstige Zusätze wurde nicht untersucht, da diese Rezeptur sehr hart und spröde war, beim Ausstanzen brach und somit eine Untersuchung unmöglich war. Wie im nächsten Abschnitt für MAG-EA2 gezeigt wird kommt es zu keiner Veränderung der Wasserdampfpermeabilität durch Diclofenac-Natrium. Dies wird analog für MAG-BuA2 angenommen.

Für die Diclofenac-Natrium-haltigen Polymermatrizes auf MAG-BuA2-Basis werden größere TEWL-Werte gefunden, als es für Lidocain-haltige Proben der Fall ist. Dies unterstützt die Vermutung, dass das lipophile Lidocain im hydrophilen MAG-BuA hemmend auf den Wasserdampfdurchtritt wirkt und das hydrophile Diclofenac-Salz keinen Effekt hat.

Die Zeitspanne, bis zur Gleichgewichtseinstellung der TEWL-Werte, verkürzt sich für MAG-BuA geringfügig durch den Arzneistoff in Gegenwart weiterer Hilfsstoffe, obwohl diese Rezepturen ein deutlich höheres Wasseraufnahmevermögen haben als die Diclofenac-freien Zubereitungen. Die Diffusion des Wasserdampfes durch die Matrix nach erfolgter Aufsättigung mit Wasser erfolgt deutlich schneller, als es bei den Lidocain-haltigen Zubereitungen der Fall ist. Möglicherweise liegt diese Verkürzung der Dauer bis zum Erreichen des Gleichgewichts nicht am Arzneistoff, sondern an den Weichmachern (s. MAG-EA2). Dass dies für die Lidocain-haltigen Zubereitungen nicht gesehen wurde, könnte an der negativen Beeinflussung der Wasserdampfpermeabilität durch diesen Wirkstoff liegen.

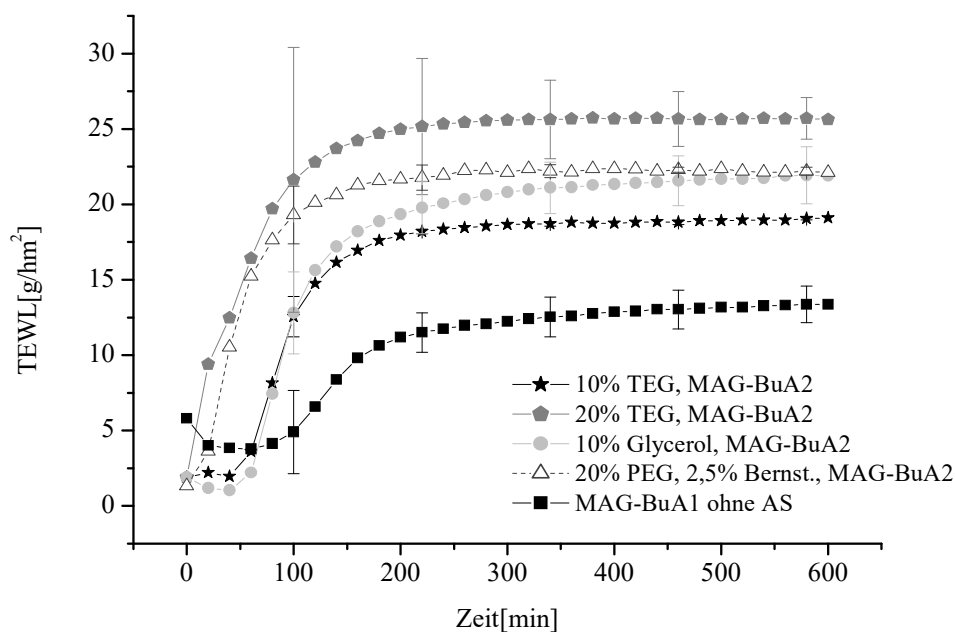


Abbildung 4.75: TEWL-Werte von MAG-BuA2 mit 10% Diclofenac-Natrium (MAG-BuA1 als Zusatzdarstellung)

MAG-EA2

Der Vergleich der Wasserdampfpermeabilität von MAG-EA1 und 2, sowie MAG-EA1 + 10% Diclofenac-Natrium ergibt keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 4.76). Bei MAG-EA2 fallen die Werte tendenziell etwas kleiner als bei MAG-BuA2 aus (vgl. Tabelle 10). Die Art und das Ausmaß der Veränderungen durch Zusätze sind allerdings vergleichbar. So führen die klassischen Weichmacher TEG und Glycerol wieder zu einer signifikanten Zunahme der Wasserdampfdurchlässigkeit (Abbildung 4.77 und Abbildung 4.78). Dies wird auch für PG und TEC gefunden. Bernsteinsäure, ob in Kombination mit TEG oder alleine, führt zu keiner Veränderung der TEWL-Werte. Dies stützt wieder die Interpretation, dass die mit Lidocain gefundene deutliche Erhöhung der Werte durch eine Salzbildung zustande kommt, die mit Diclofenac-Natrium nicht stattfinden kann. Tendenziell nehmen die Werte

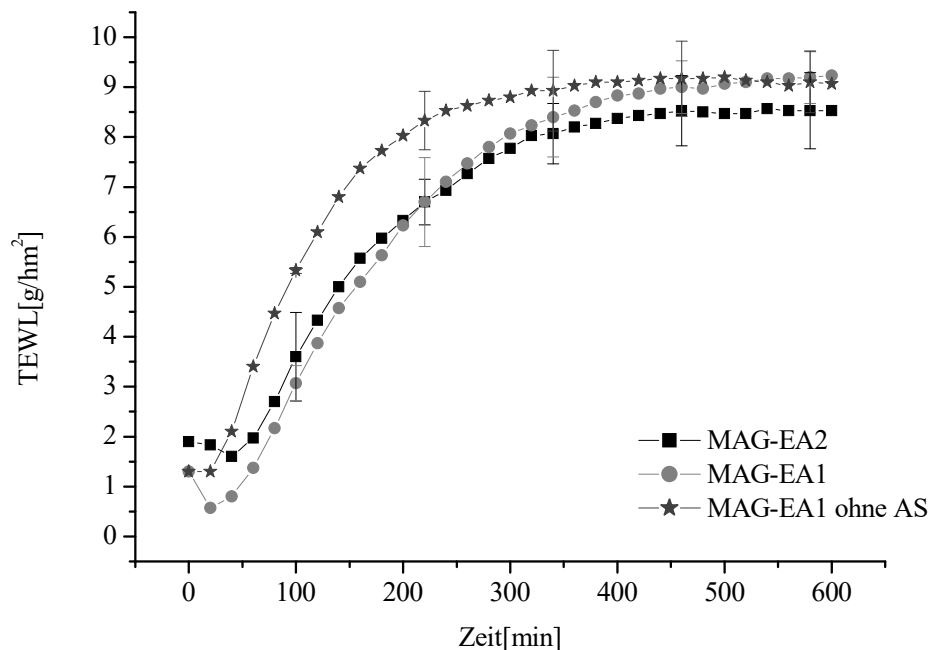


Abbildung 4.76: TEWL-Werte von MAG-EA2 und MAG-EA1 mit und ohne 10% Diclofenac-Natrium

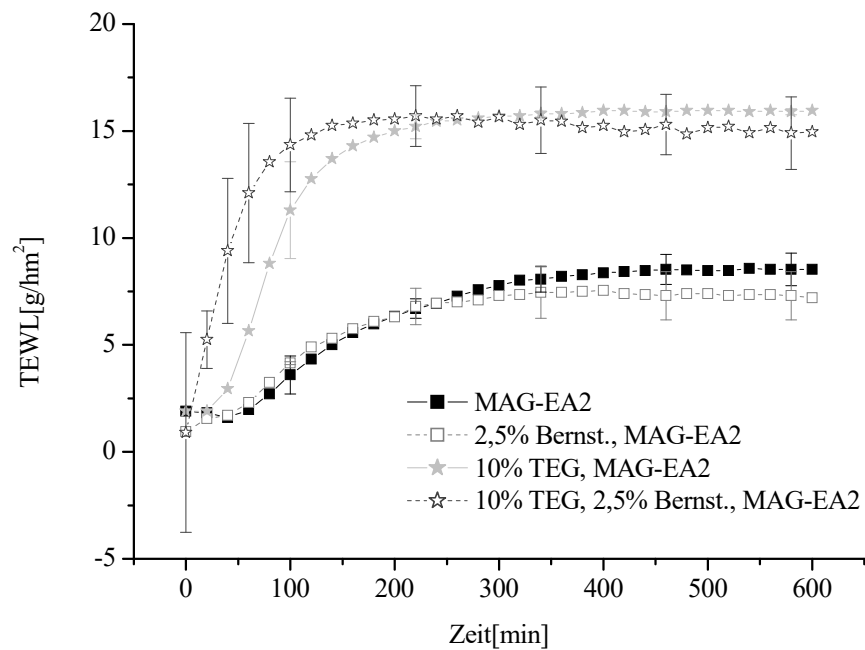


Abbildung 4.77: TEWL-Werte von MAG-EA2 mit 10% Diclofenac-Natrium

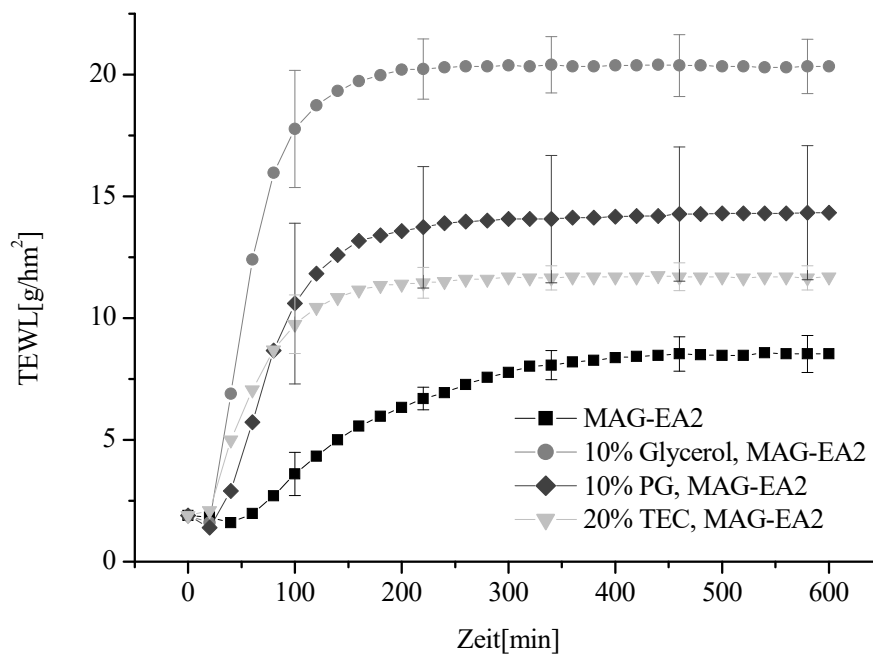


Abbildung 4.78: TEWL-Werte von MAG-EA2 mit 10% Diclofenac-Natrium

nach Zugabe von Bernsteinsäure zu Diclofenac-haltigem MAG-EA2 sogar leicht ab, was in einer Protonierung des Diclofenacs und damit in einem Anstieg seiner Lipophilie begründet sein kann.

Mit der Erhöhung der Wasserdampfpermeabilität durch TEG, Glycerol, PG und TEC geht auch eine Verkürzung der Zeit bis zur Einstellung konstanter TEWL-Werte einher. Diese Zeitverkürzung ist für Bernsteinsäure (außer in Kombination mit 10% TEG) und Diclofenac-Natrium nicht nachweisbar. Dies unterstützt die bei MAG-BuA2 gemachte Hypothese, dass die Gleichgewichtseinstellung schneller erfolgt, wenn der Wasserdampf leichter durch und damit auch leichter in das Polymer diffundieren kann.

AcMAG-BuA

Es wurde nur eine begrenzte Anzahl von Zubereitungen auf Basis von AcMAG-BuA untersucht, da diese teilweise recht weich und daher den Messungen nur schwer zugänglich waren. Wie schon bei den Untersuchungen mit Lidocain als Arzneistoff beobachtet, kommt es bei AcMAG-BuA durch Arzneistoff- und Hilfsstoff-Zusätze nur zu geringen, nicht signifikanten Veränderungen der TEWL-Werte (Abbildung 4.79). Hier scheint die Dichtigkeit des Polymers gegenüber Wasserdampf durch die untersuchten Zusatzstoffe praktisch nicht beeinflusst zu werden. Die Zeit bis zum Erreichen konstanter Wasserdampfpermeabilitäten, verlängert sich auf ca. 2 Stunden, was im Einklang mit der gesteigerten Wasseraufnahmefähigkeit dieser Systeme steht (s. 4.8).

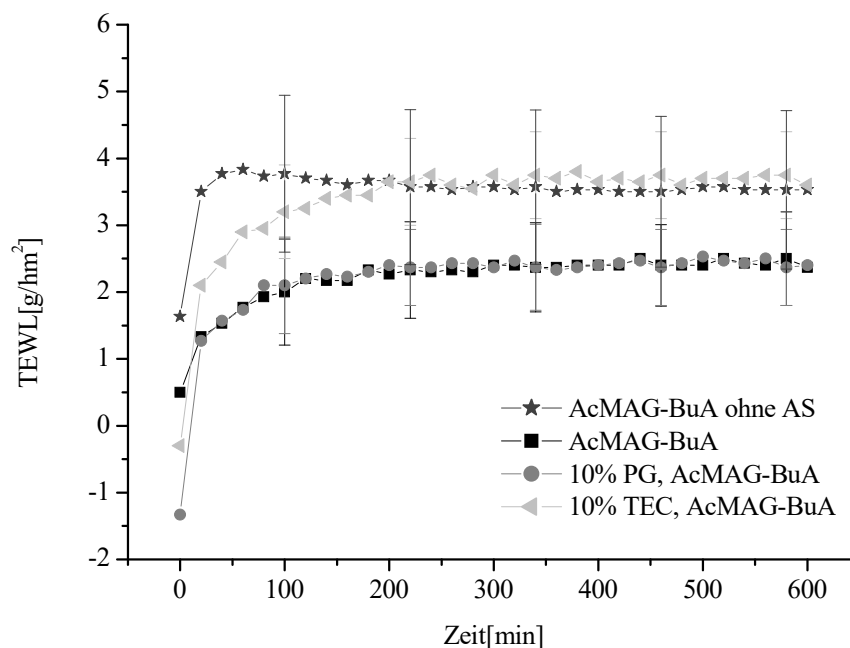


Abbildung 4.79: TEWL-Werte von 0% und 10% Diclofenac-Natrium in AcMAG-BuA

MAL-BuA

MAL-BuA zeigt in Anwesenheit von Diclofenac-Natrium vergleichbar geringe Wasserdampfdurchlässigkeiten wie ohne Arzneistoff. Allerdings sind die Wasserdampfpermeabilitäten geringfügig höher als bei AcMAG-BuA. Ein Bernsteinsäure-Zusatz hat ebenfalls keinen Einfluss auf die Wasserdampfpermeabilität, obwohl Untersuchungsergebnisse zum Wasseraufnahmevermögen (s. 4.8) deutlich machen, dass dieses durch Diclofenac-Natrium ansteigt. Offensichtlich wird die Feuchtigkeit nur in die Matrix hineingezogen und nicht wieder an die Umgebung abgegeben. Es ist auch denkbar, dass durch die Wasseraufnahme das Polymer quillt und so die Netzwerkstruktur dichter wird, was eine Wasserdampfpermeation behindert. Die Zubereitungen, denen zusätzlich die Weichmacher PG, TEG und TEC zugesetzt sind und deren Wasseraufnahmefähigkeiten deutlich höher liegen, sind besser in der Lage, das aufgenommene Wasser wieder an die Umgebung abzugeben, was sich in höheren TEWL-Werten äußert. Eine Bindung des aufgenommenen Wassers an das Polymer scheint also deutlich schwächer ausgeprägt zu sein. Die signifikante Erhöhung der Wasserdampfdurchlässigkeit hat bei MAL-BuA allerdings keine Zunahme der Zeit bis zur Einstellung konstanter TEWL-Werte zur Folge.

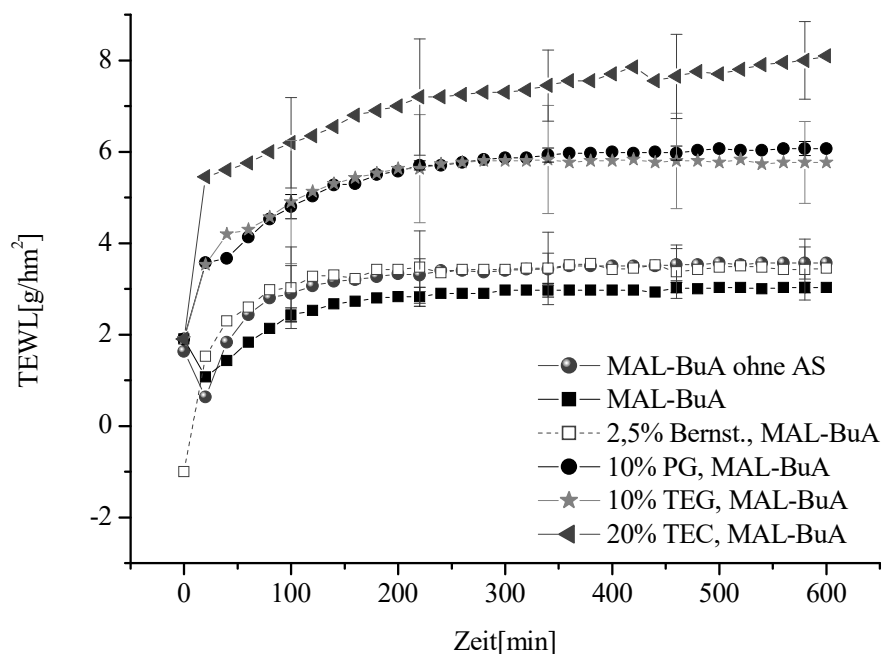


Abbildung 4.80: TEWL-Werte von MAL-BuA mit 0% und 10% Diclofenac-Natrium

4.8 Wasseraufnahmevermögen

Die Wasseraufnahmefähigkeit von Pflastermatrices beeinflusst deren physikochemische Eigenschaften in vielfältiger Weise. So kann eine veränderte Löslichkeit von Arzneistoffen resultieren. Damit verbunden ist deren thermodynamische Aktivität, welche Einfluss auf die Arzneistoffpermeation hat. Auch können sich durch die Quellung Parameter wie viskoelastisches Verhalten und Wasserdampfdurchlässigkeit verändern.

In der vorliegenden Arbeit wurde sowohl das Wasseraufnahmevermögen der reinen, ausgegossenen Polymere, sowie deren Mischungen mit verschiedenen Zusätzen untersucht.

Die Proben wurden zuerst eine Woche über Orangegel getrocknet und dann eine Woche bei 100%-iger Luftfeuchtigkeit gelagert, um möglichst große Unterschiede erkennen zu können.

In einer anderen Arbeit wurden die Filme ohne Vorkonditionierung lediglich für 5 Stunden bei 75% rel. F. gelagert, weshalb praktisch keine Effekte zu erkennen waren [Tipre und Vavia, 2003a].

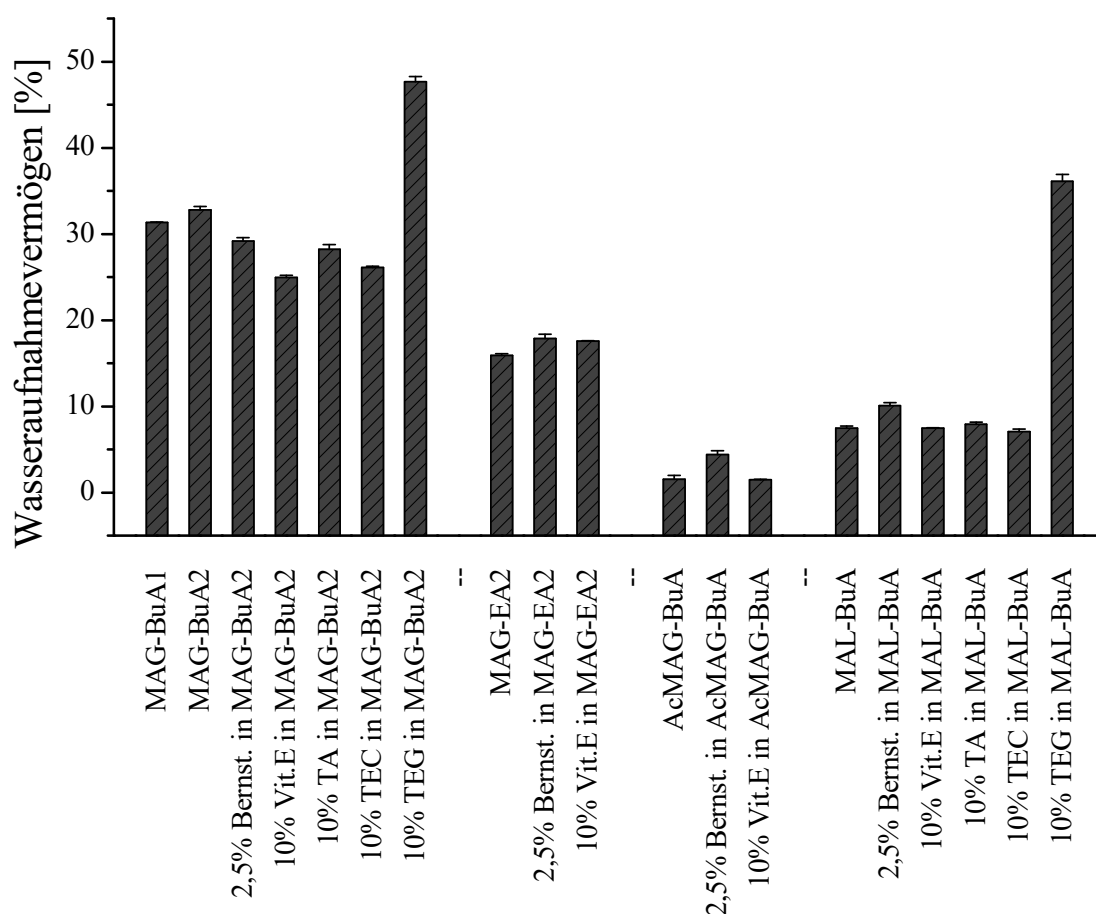


Abbildung 4.81: Wasseraufnahmevermögen der Polymermatrices mit und ohne Zusätze

Das größte Wasseraufnahmevermögen hat MAG-BuA2 mit ca. 30% bezogen auf die getrocknete Probe. Eine Halbierung ergibt sich für MAG-EA2 und eine weitere Halbierung des Wasseraufnahmevermögens für MAL-BuA. Das signifikant geringste Wasseraufnahmevermögen hat AcMAG-BuA mit nur 1,5% (Abbildung 4.81). Die Rangordnung der Wasseraufnahmefähigkeit passt dabei mit der der Wasserdampfpermeabilität zusammen. Das Ausmaß der Wasseraufnahme scheint wiederum, wie bei der Wasserdampfpermeabilität, von der Hydrophilie der Polymere abhängig zu sein. So nimmt das hydrophilste Polymer am meisten Wasser auf, die lipophileren Polymere nur in deutlich geringerem Maße. MAG-BuA mit den höchsten Anteil an MAG kann über die vielen OH-Gruppen am meisten Wasser binden. Der Anteil der Kohlenhydratkomponenten ist bei MAL-BuA und MAG-EA zwar vergleichbar, die etwas geringeren Werte von MAL-BuA können jedoch über das gegenüber der Glucose schlechtere Wasserbindungsvermögen von Laktose erklärt werden. Da bei AcMAG-BuA die OH-Gruppen verestert sind, ist eine Wasserbindung nicht mehr möglich, weshalb dieses Polymer das geringste Wasseraufnahmevermögen zeigt.

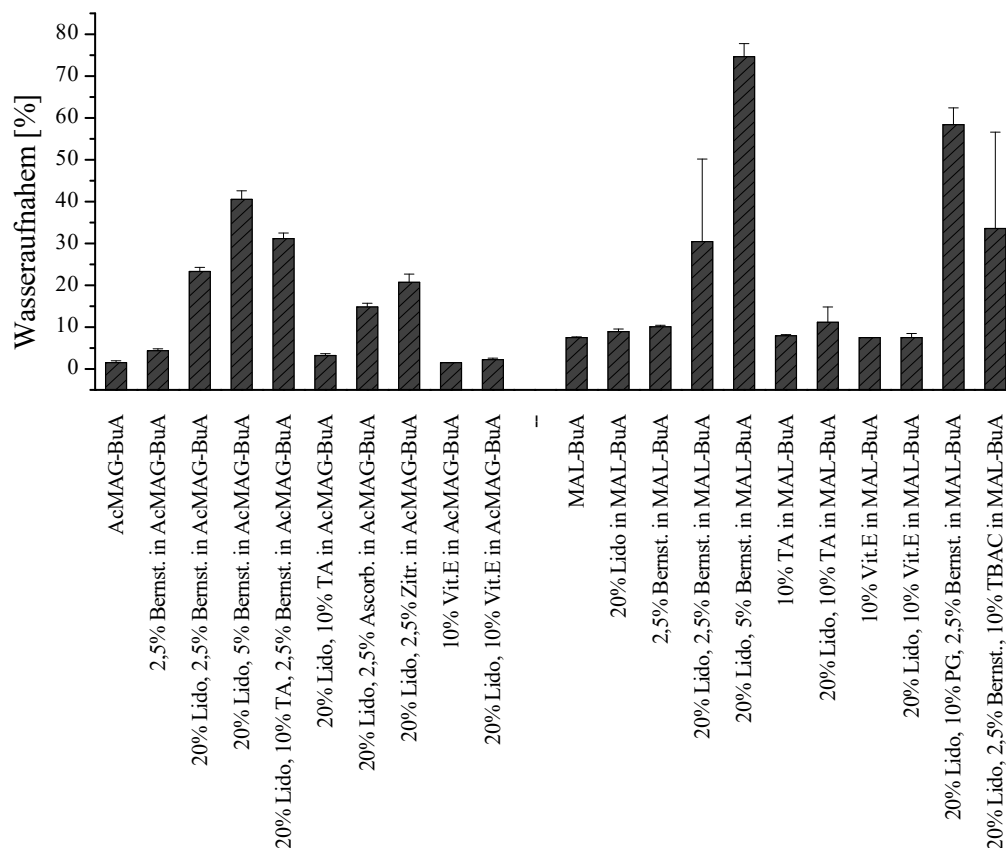


Abbildung 4.82: Wasseraufnahmevermögen von Lidocain-haltigen Pflastermatrices im Vergleich mit wirkstofffreien Pflastermatrices und den reinen Polymergrundlagen

Untersuchungen bezüglich der Wasseraufnahmefähigkeit von Rezepturen mit Lidocain wurden für die Polymere AcMAG-BuA und MAL-BuA durchgeführt. Hier zeigt sich, dass der Arzneistoff die Wasseraufnahmefähigkeit der Rezepturen kaum beeinflusst (Abbildung 4.82, AcMAG-BuA + Vit.E; bzw. MAL-BuA + TA oder + Vit.E). Anders sieht das Ergebnis allerdings aus, sobald eine Kombination aus Lidocain und einer Säure vorliegt. In diesen Fällen steigt die Wasseraufnahmefähigkeit der Pflastermatrices zusammen mit der Konzentration der Säure sprunghaft an. Der Grund dafür wird sein, dass die Base Lidocain zusammen mit einer Säure ein Salz bildet, welches die Hydrophilie und damit die Wasseraufnahmefähigkeit des Pflasters deutlich erhöht.

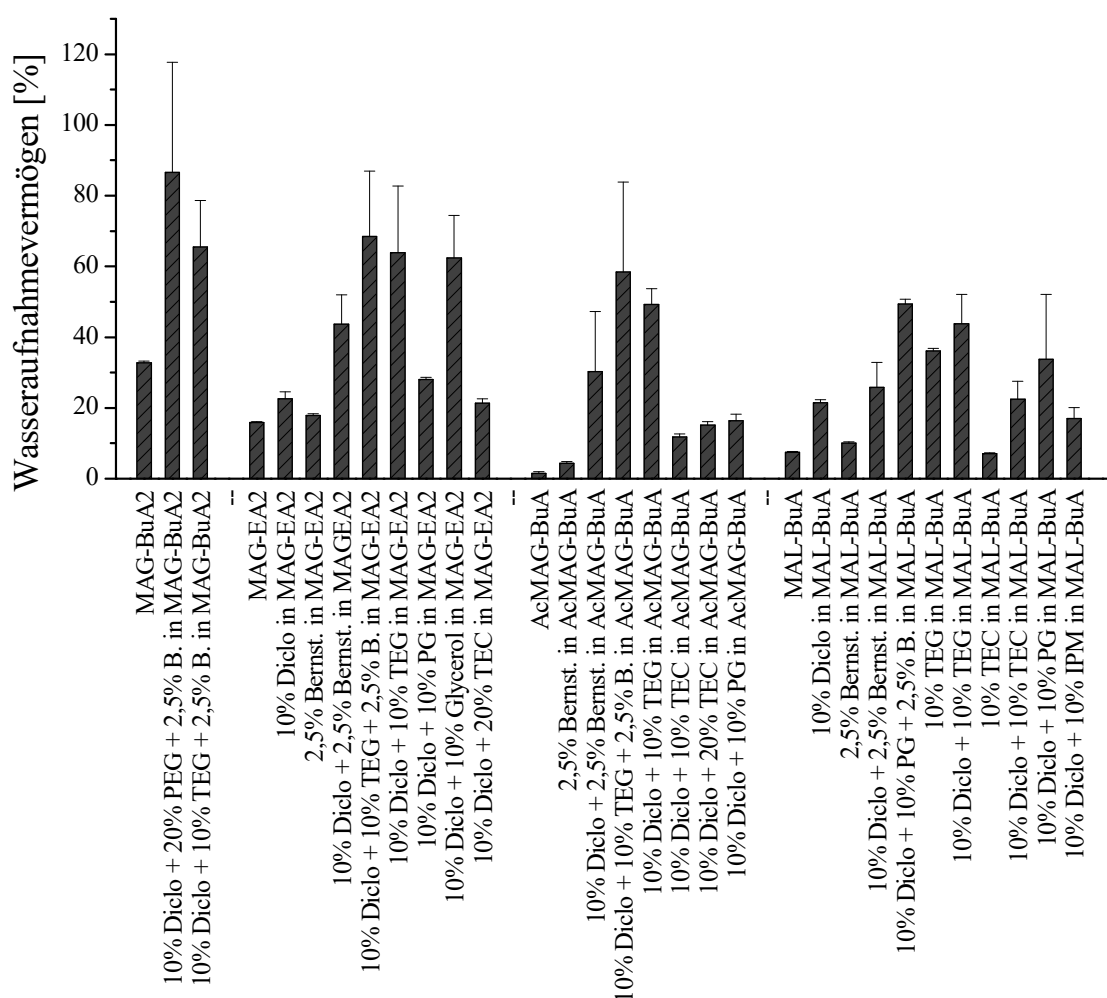


Abbildung 4.83: Wasseraufnahmevermögen von Diclofenac-Natrium-haltigen Polymermatrices im Vergleich zu wirkstofffreien Pflastermatrices und den reinen Polymergrundlagen

Wird den Polymermischungen Diclofenac-Natrium zugesetzt, so steigt die Wasseraufnahmefähigkeit: um das 1,4-2,4-fache für MAG-EA2, ein Polymer mit

vergleichsweise hoher eigener Wasseraufnahmefähigkeit (Abbildung 4.83), für MAL-BuA um das 1,2-3,2-fache und für AcMAG-BuA, das Polymer mit der geringsten Wasseraufnahmefähigkeit, um das bis zu 6,8-fache (Zubereitung + Bernsteinsäure).

4.9 Untersuchung der Unversehrtheit des SCs mittels TEER-Messungen

Die Unversehrtheit der Membranen ist für Permeationsuntersuchungen von entscheidender Bedeutung. Kommt es bei der Präparation zu einer unbemerkten Verletzung der Membran, resultiert ein erhöhter Flux, der das Ergebnis verfälscht.

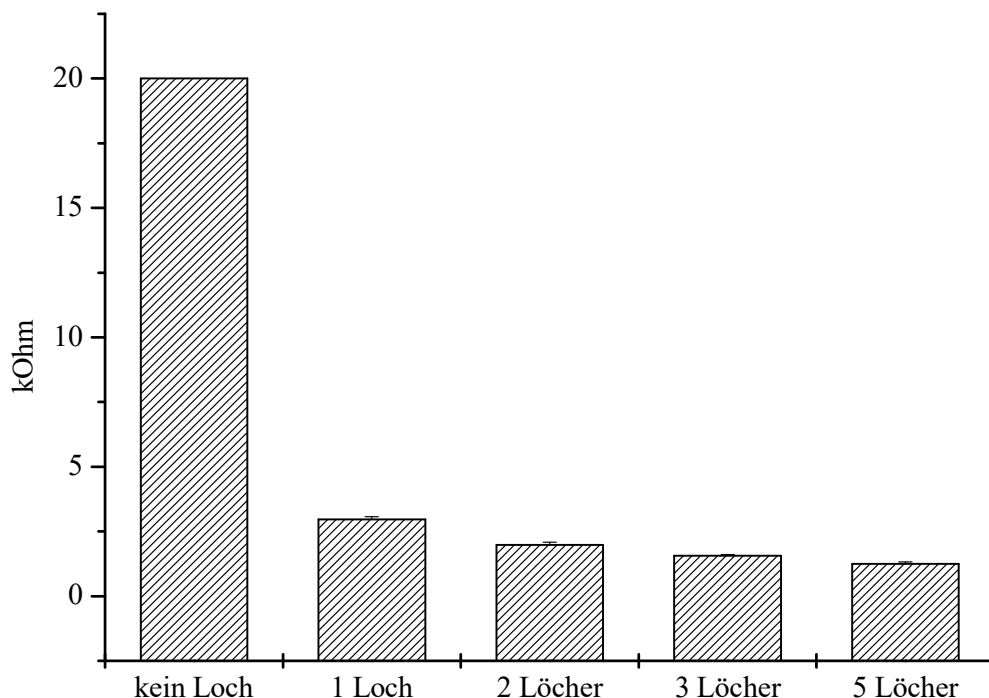


Abbildung 4.84: TEER-Werte von tesafilm® mit und ohne Löcher (n=3)

Für die routinemäßige Untersuchung der Unversehrtheit von Membranen ist eine schnelle und einfache Methode vonnöten, welche die folgenden Permeationsuntersuchungen nicht beeinflussen darf. Für humane und animale Epidermis wurden diesbezüglich Untersuchungen mittels TEWL-Messungen [Netzlaff et al., 2006], Widerstandsmessungen und Permeationsuntersuchungen mit Tritiumoxid [Davis et al., 2004] durchgeführt. Allerdings war entweder die Aussagekraft zu gering, oder es mussten andere als für die eigentlichen Permeationsuntersuchungen nötige Substanzen und Lösungen eingesetzt werden, welche

wiederum die eigentlichen Untersuchungen hätten stören können. Die nach wie vor am häufigsten eingesetzte Methode ist die visuelle Prüfung auf Integrität [Hadgraft und Lane, 2005; Swart et al., 2005; Fourie et al., 2004]. Kleine Beschädigungen und besonders Risse, deren Kanten sauber aufeinander liegen, sind hierbei allerdings nur schwer zu erkennen.

Die in dieser Arbeit erhaltenen Ergebnisse aus TEER-Messungen zeigen, dass bei absichtlicher Beschädigung von Membranen diese in allen Fällen nachgewiesen werden konnte. Für die Modellmembran konnte auf diese Weise zwischen keinem bez. 1,2,3 und 5 Löchern unterschieden werden (Abbildung 4.84). Auch für SC ergaben sich für 0,1 und 3 Löcher signifikant unterschiedliche Werte (Abbildung 4.85, Abbildung 4.86). Die unversehrten Membranen zeigten stets einen TEER von $>20\text{k}\Omega$ und sind in der Abbildung stets mit $20\text{k}\Omega$, dem maximalen Messbereich des verwendeten Gerätes, angegeben.

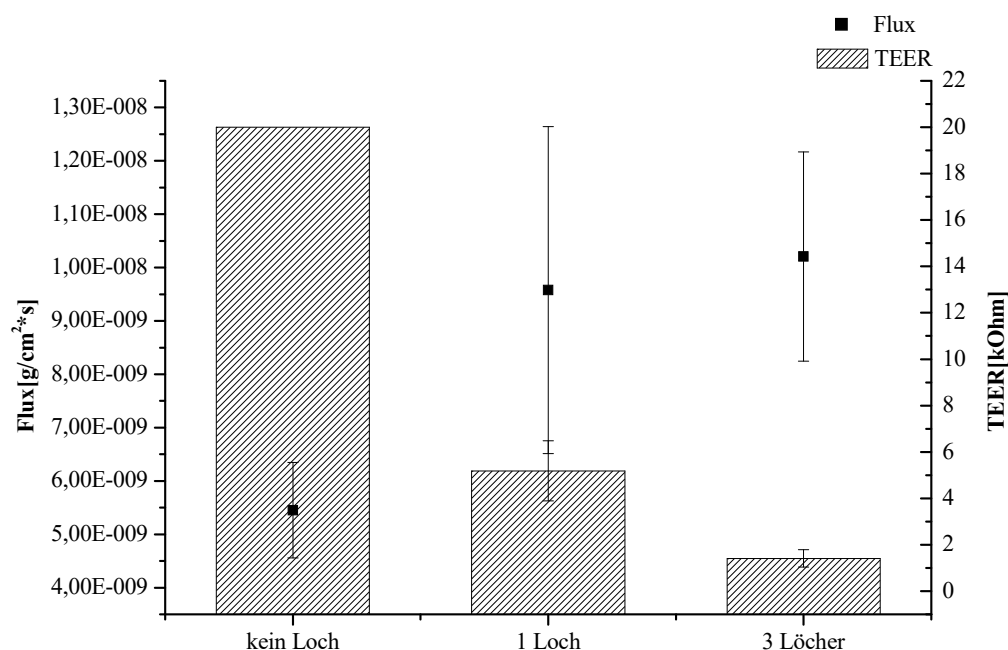


Abbildung 4.85: TEER- und Flux-Werte von Lidocain-Lösung durch intaktes und beschädigtes Stratum corneum (n=3)

Die TEER-Messungen erfassen die Unversehrtheit bzw. Beschädigung von Membranen am Beispiel dreier lidocainhaltiger Zubereitungen sensitiver als die Permeationsuntersuchungen. Aufgrund der großen Streuung der Werte bei den Permeationsuntersuchungen ist im Falle der Lösung (Abbildung 4.85) keine signifikante Unterscheidung zwischen keinem und einem Loch, bzw. einem Loch und drei Löchern möglich. Bei dem lidocainhaltigen Pflaster (Abbildung 4.86) ist aufgrund der Permeationsdaten lediglich eine signifikante Unterscheidung zwischen keinem und einem bzw. drei Löchern möglich. Der Unterschied

zwischen unversehrt und durch die Präparation beschädigtem SC lässt sich mit TEER-Messungen dagegen leicht zeigen (Tabelle 11), während er bei den Permeationsuntersuchungen nur schwach zum Ausdruck kommt (Abbildung 4.87).

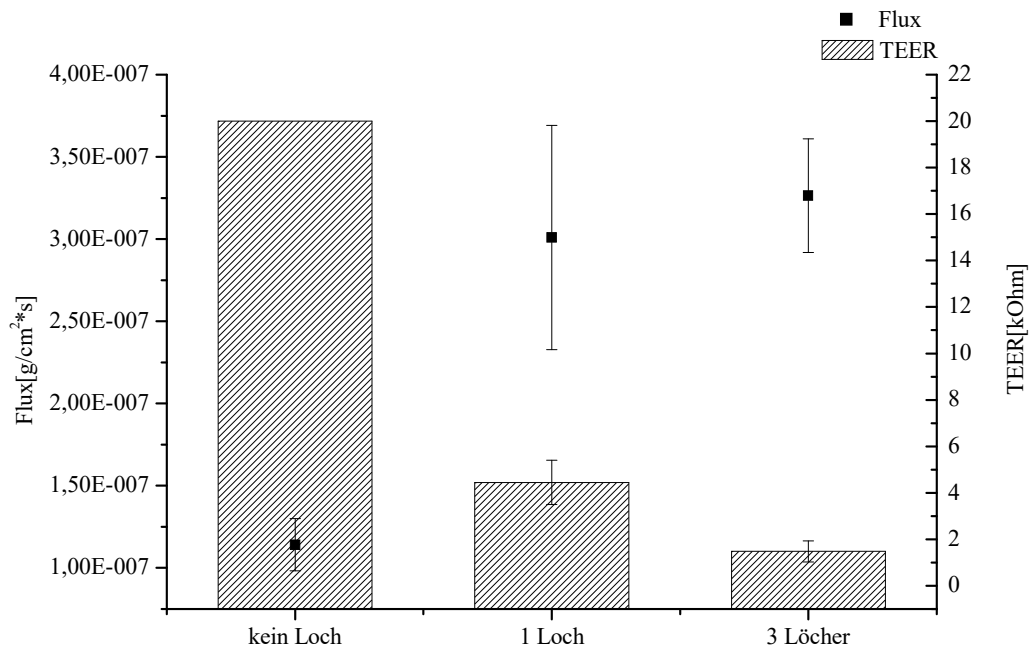


Abbildung 4.86: TEER- und Flux-Werte eines lidocainhaltigen Pflasters durch intaktes und beschädigtes Stratum corneum (n=3)

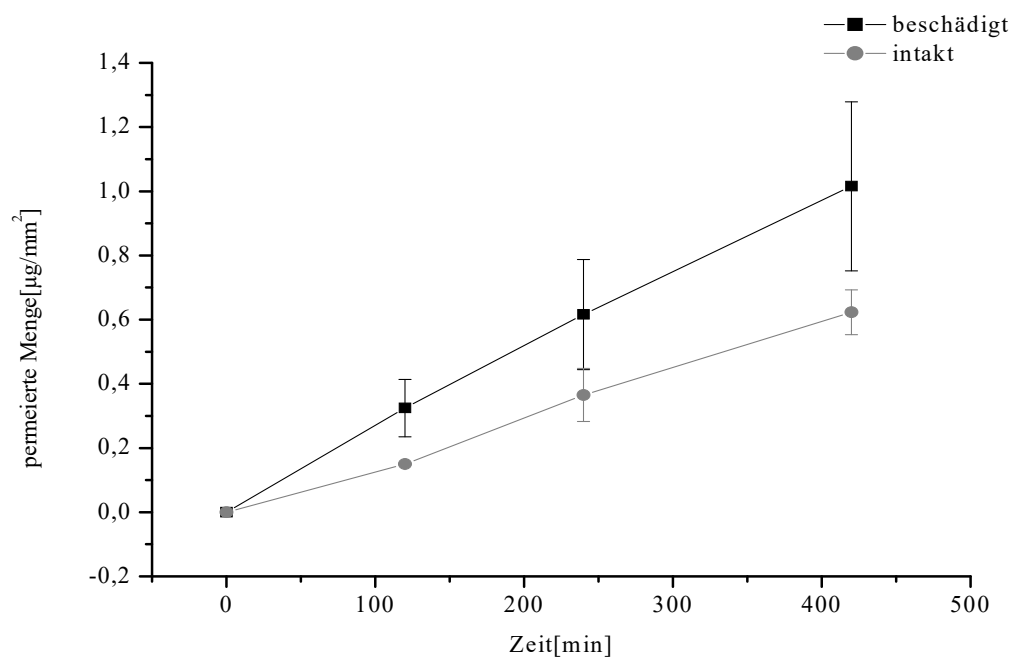


Abbildung 4.87: Permeation von Lidocain aus Anaesthcomp®N Gel durch intaktes und beschädigtes (optisch erkennbarer sehr kleiner Riss) Stratum corneum

TEER [kΩ]	13,1	10,25	8,18
Flux [g/cm ² *s]	2,93E-09	4,14E-09	5,01E-09

Tabelle 11: TEER- und Flux-Werte von 3 Permeationsuntersuchungen mit Anaesthcomp®N Gel durch bei der Präparation beschädigtes (optisch erkennbarer sehr kleiner Riss) Stratum corneum

In allen Fällen ist eine inverse Proportionalität zwischen Widerstand und Flux gegeben. Ist der TEER hoch, ist der Flux klein. An den TEER-Werten in Tabelle 11 ist zu erkennen, dass die entstandenen Schäden kleiner sein müssen als ein mit einer Kanüle absichtlich eingestochenes Loch.

TEER-Untersuchungen stellen damit eine sehr schnelle und präzise Methode zur Überprüfung der Unversehrtheit von zu Permeationszwecken eingesetzten Membranen dar und sind damit als Routinemethode geeignet. Auf diese Weise können beschädigte Membranen noch vor dem Start der Permeation erkannt und aussortiert werden. So können Wiederholungen von Experimenten und fehlerbehaftete Ergebnisse vermieden werden. Allerdings ist eine Anwendung dieser Methode nur möglich, wenn die zu testenden Formulierungen nach dem Entfernen des Puffers in die fertig zusammengebaute Franz-Zelle eingebracht werden können. Dies war in der vorliegenden Arbeit nur für die Fertigarzneimittel und die Diclofenac-Suspensionen möglich, nicht jedoch für die Pflastermatrices.

5 Abschlussdiskussion

Durch völlig verschiedene Untersuchungen an 4 Polymeren, die jeweils eine Kohlenhydratkomponente aus nachwachsenden Rohstoffen enthalten, sollte deren Eignung als Pflastergrundlage zur Herstellung von Transdermalpflastern untersucht werden. Es sollten des Weiteren unterschiedliche Wirk- und Hilfsstoffe den Pflastergrundlagen zugesetzt werden, um zu für die transdermale Applikation geeigneten Rezepturen zu gelangen und systematische Zusammenhänge in Bezug auf Freisetzungs-, Permeations-, rheologische, thermoanalytische, Löslichkeits-, Dampfdurchlässigkeits- und Wasseraufnahmefähigkeitseigenschaften zu finden.

Da in der Literatur nur sehr wenig Daten zu den rheologischen Eigenschaften von Pflastermatrizes verfügbar sind und rein empirische Untersuchungen stets sehr zeitintensiv sind, sollten Grenzwerte gesucht werden, innerhalb derer von günstigen Eigenschaften bezüglich Konsistenz und Klebrigkeit auszugehen ist.

Außerdem sollte als zusätzlicher Aspekt eine Methode entwickelt werden, die es zeitsparend und ohne Beeinflussung eines folgenden Permeationsexperimentes erlaubt, die Unversehrtheit des SC zu untersuchen.

5.1 Entwicklung einer Herstellungsmethode im Kleinstmaßstab

Die Entwicklung einer Herstellungsmethode, bei der nur sehr geringe Mengen an Polymer und Wirkstoff eingesetzt werden müssen und trotzdem gleichmäßige Filme reproduzierbar hergestellt werden können, konnte erfolgreich abgeschlossen werden und diente als Grundlage zur Herstellung der Pflastermatrizes für die vorliegende Arbeit. Die verwendete Apparatur ist einfach und kostengünstig nachbaubar und kann für alle Polymerlösungen eingesetzt werden, deren Oberflächenspannung nicht so hoch ist, dass sie sich beim Trocknen zusammenziehen.

5.2 Freisetzung und Permeation

Um die Freisetzungs- und Permeationsdaten direkt miteinander vergleichen zu können, wurde bei den Freisetzungsuntersuchungen nicht nach Arzneibuch verfahren, sondern auf Untersuchungen mittels Franz-Zellen umgestellt, was zu besser reproduzierbaren Ergebnissen mit geringeren Streuungen führte. Der Unterschied im Set-up zwischen den Freisetzungs- und Permeationsuntersuchungen war mit der neuen Methode, abgesehen von der Experimentdauer, lediglich die zu permeierende Membran.

5.2.1 Lidocain

Die Freisetzung von Lidocain ist stark abhängig von der Hydrophilie der Matrix. Darüber alleine lassen sich die erhaltenen Freisetzungsprofile allerdings nicht erklären, was auch für die verschiedenen eingearbeiteten Zusätze, die in sehr unterschiedlichem Maße zu Freisetzungsveränderungen führen, gilt. Als weitere, die Freisetzung beeinflussende Faktoren haben sich gezeigt:

- Beeinflussung der Löslichkeitseigenschaften des Arzneistoffes im Polymer durch Salzbildung, Hydro-, bzw. Lipophilisierung der Matrix und Aufnahme von Wasser.
- Interaktion der Zusatzstoffe mit den Polymermatrices oder den Arzneistoffen.
- Veränderung der viskoelastischen Eigenschaften und einfache physikalische Veränderungen in der Matrix, wie das Auseinanderweichen der Polymerketten durch Zusätze.

Über diese verschiedenen Mechanismen, die in teilweise ganz anderen Zusammenhängen in der Literatur beschrieben sind, ist es möglich, die erhaltenen Freisetzungsprofile zu interpretieren und auch Voraussagen zu treffen, wie Pflasterzusammensetzungen den Arzneistoff freisetzen werden.

In der Literatur ist für Pflastermatrices auf Polyacrylatbasis beschrieben, dass eine Korrelation zwischen Freisetzung und Permeation zu finden ist. Dies ist bei den vorliegenden Pflastermatrices nicht der Fall. Die Besonderheit dieser Pflastermatrices, nämlich die Kohlenhydratkomponente, hat also einen entscheidenden Einfluss auf die Permeation. Das Polymer, welches bei den Freisetzungsversuchen am schlechtesten abgeschnitten hatte (AcMAG-BuA), zeigt bei den Permeationsversuchen den höchsten Flux. Während bei den anderen Polymeren durch Zugabe von Zusatzstoffen der Flux teilweise noch erhöht werden kann, war dies bei AcMAG-BuA in keinem Fall möglich. Hier scheint das Polymer an sich schon das optimale Vehikel zu sein.

Der Vergleich mit Handelsprodukten zeigt, dass die Permeationsraten der selbst hergestellten Pflaster in einem für therapeutische Zwecke einsetzbaren Bereich liegen. Die Permeationskurven der kommerziellen Produkte und der selbst hergestellten Pflaster zeigen jeweils eine Kinetik 0. Ordnung die in allen Fällen praktisch ohne Lag-Phase beginnt.

5.2.2 Diclofenac-Natrium

Die Freisetzung von Diclofenac-Natrium ist, wie schon für Lidocain gezeigt, stark von der Art des Polymers und im Falle der vorliegenden Arbeit damit von den eingesetzten Kohlenhydratkomponenten abhängig. Je hydrophiler das Polymer, desto schneller die

Freisetzung. Durch verschiedene Zusätze können die Freisetzungsraten sowohl erhöht als auch erniedrigt werden und es war möglich, die gefundenen Effekte durch bekannte physikochemische Mechanismen, wie sie in einer Vielzahl auch in der Literatur beschrieben sind, zu begründen (s.o. bei Lidocain).

Bei der Permeation von Diclofenac-Natrium durch humanes SC aus den 4 Polymermatrices kann dagegen kaum ein Unterschied gefunden werden. In dem Fall scheint die Kohlenhydratkomponente nur einen geringen Einfluss zu haben und es muss erneut der Literatur widersprochen werden, die eine Korrelation zwischen Freisetzung und Permeation postuliert.

Wie schon bei Lidocain erfolgt auch die Permeation von Diclofenac-Natrium aus allen vier Polymermatrices in einer vergleichbaren Größenordnung, ohne Lag-Phase und annähernd nach einer Kinetik 0. Ordnung.

Die Permeationsraten von Diclofenac-Natrium konnten durch diverse Zusätze erhöht werden, wie es auch in der Literatur teilweise schon für diesen sehr gut untersuchten Wirkstoff beschrieben ist. Ein Effekt konnte allerdings beschrieben werden, der in der Literatur bisher nicht zu finden ist: Zur Konsistenzerhöhung wurde Bernsteinsäure in einige Rezepturen mit eingearbeitet und es hat sich gezeigt, dass die Kombination aus Bernsteinsäure zusammen mit einem kurzkettigen Glykol einen synergistischen Effekt auf die Permeation von Diclofenac-Natrium hat. Mit dieser Kombination ergaben die Pflastermatrices Fluxe, wie sie bei renommierten halbfesten Handelsprodukten gefunden werden. Um die These zusätzlich zu überprüfen, wurde einem halbfesten Handelsprodukt, in dessen Rezeptur ein kurzkettiges Glykol bereits enthalten ist, Bernsteinsäure zugesetzt. Die Permeationsrate dieses Handelsproduktes konnte mit dieser geringfügigen Modifikation um den Faktor 3,6 erhöht werden. Kommerziell könnte das genutzt werden, um dem Produkt einen Marktvorteil wegen besserer Wirksamkeit zu verschaffen oder die eingesetzte Wirkstoffmenge könnte bei gleichbleibendem Flux reduziert werden, was einen erheblichen Kostenvorteil bedeuten kann.

5.3 Rheologische Eigenschaften

Matrices für TTS sind aufgrund ihrer Dicke und der Tatsache, dass sie auf einer Seite meist eine fest mit ihnen verbundene Folie tragen, rheologischen Untersuchungen nur schwer zugänglich und damit in der Literatur bisher nur wenig beschrieben. Eine reproduzierbare Herstellung und Handhabung während der Messungen führte in der vorliegenden Arbeit allerdings zu reproduzierbaren Ergebnissen.

Zur Einschätzung, ob ein System als TTS-Matrix geeignet ist, ist die angewendete Methode generell als geeignet anzusehen, da durch Messungen bei unterschiedlichen Frequenzen die Bedingungen des Aufklebens und des Abziehens simuliert werden können. Eine Festlegung von Parametern, bei denen eine Matrix als geeignet angesehen werden kann, ist allerdings nicht ohne weiteres möglich und eine Übertragbarkeit zwischen unterschiedlichen Materialien hat sich, wie auch schon von [Ho und Dodou, 2006] beschrieben, als nicht möglich erwiesen. Die wenigen bisher zu diesem Thema veröffentlichten Arbeiten untersuchen stets nur Einzelaspekte, wie das elastische Modul oder die komplexe Viskosität. Allerdings kann erst das Zusammenspiel aus den verschiedenen bei Oszillationsmessungen gewonnenen Parametern das ganze Bild ergeben. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Arbeit schwerpunktmäßig der Phasenwinkel, in den sowohl das elastische, als auch das plastische Modul eingeht, betrachtet und bei manchen Interpretationsfragen die komplexe Viskosität hinzugezogen.

Über den Phasenwinkel war eine Aussage über die Eignung als Matrix für TTS möglich. Für die Kategorien gute, bzw. zu feste oder zu weiche Konsistenz und gute, bzw. zu geringe oder zu starke Klebrigkeit, konnten voneinander signifikant verschiedene Kollektive festgestellt werden. Bei einer neu hergestellten Probe ist damit über die rheologischen Ergebnisse eine recht gute Aussage möglich, ob Konsistenz und Klebrigkeit in einem für Pflastermatrizes geeigneten Bereich liegen, oder nicht.

Die Einzelbetrachtung der Phasenwinkel bei 0,1 und 100 rad/s für die verschiedenen Zubereitungen kann dagegen nicht, wie von [Chu, 1991] angenommen, für alle Substanzen übergreifend zusammengefasst werden. Nur der Zusatz von Lidocain, TEG, Glycerol und PG führte in allen Fällen zu einer Zunahme der Phasenwinkel. Hier wird eine Bindungslösung zwischen den Polymerketten vermutet, wodurch der elastische Anteil abnimmt. Für Diclofenac-Natrium, Bernsteinsäure, TA und Vitamin E konnten sowohl Erhöhungen, als auch Verminderungen der Phasenwinkel in den verschiedenen Polymeren gezeigt werden. Dies deutet auf Interaktionen der Zusätze mit den Polymeren hin, was aufgrund der vielen funktionellen Gruppen der Kohlenhydratkomponenten als wahrscheinlich angesehen werden kann.

Die rheologischen Untersuchungen machen damit eine Aussage über die Interaktionen in den Polymerfilmen möglich und können so zur Optimierung von Pflastermatrizes eingesetzt werden.

5.4 Thermoanalytische Ergebnisse

Zur Untersuchung der Einflussnahme der Pflasterzubereitungen auf das SC wäre die Interaktion der kompletten Pflastermatrix mit allen Bestandteilen mit dem SC am aussagekräftigsten gewesen. Da die erwünschte Eigenschaft, dass die Pflaster kleben, allerdings eine Entfernung der Matrix von dem sehr empfindlichen SC nach der Inkubationszeit unmöglich macht, konnten nur die Auswirkungen der Zusatzstoffe alleine auf die SC-Lipide untersucht werden, wie es auch schon von anderen Forschergruppen getan wurde. Dabei zeigte sich, dass besonders TA, IPM, PG, Glycerol und TEG, das letzte auch in Kombination mit Bernsteinsäure, nachweislich einen Effekt auf das SC ausüben, da es zu Verschiebungen von T₂ und T₃ kam. Über diese Verschiebungen konnten die gefundenen Permeationsergebnisse teilweise interpretiert werden. Es müssen allerdings noch andere Parameter, wie Löslichkeitseigenschaften und damit Verteilungsvorgänge, sowie die nicht differenzierbaren Auswirkungen durch die Polymermatrizes selbst, beteiligt sein. Die Untersuchungen konnten allerdings eine Begründung für den synergistischen Effekt auf die Permeation von Diclofenac-Natrium zwischen kurzkettigen Glykolen und Bernsteinsäure liefern, der über die anderen untersuchten Aspekte nicht erklärbar gewesen war.

Neben den SC-Untersuchungen wurden auch die Polymermatrizes untersucht.

Das hydrophilste Polymer, MAG-BuA, hat eine Glasübergangstemperatur > der Hauttemperatur und ist damit nur mit T_g-erniedrigenden Stoffen als Grundlage für TTS geeignet. Die anderen drei Polymertypen haben alle an sich schon Glasübergangstemperaturen < RT und liegen damit bei normalen Lagerungsbedingungen im gummielastischen Zustand vor, was sie für TTS einsetzbar macht.

5.5 Löslichkeitsuntersuchungen

In der Literatur finden sich kaum Angaben zur Löslichkeit der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Arzneistoffe in Polymergrundlagen - zu den hier verwendeten Polymeren entsprechend gar nicht. Weil die Kenntnis der Löslichkeit allerdings für die Interpretation der Ergebnisse sehr wichtig ist und sie nötig ist, um bei der Formulierungsentwicklung ermitteln zu können, ob thermodynamisch stabile oder instabile Systeme vorliegen, wurden entsprechende Daten erhoben. Lidocain lässt sich in recht hohen Konzentrationen in die verschiedenen Polymermatrizes einarbeiten, ohne dass es bis zur Anwendung nach 7 Tagen Lagerung zu einer Auskristallisation kommt. Die Auskristallisation vieler Systeme nach einer Lagerungszeit von einem Jahr lässt allerdings auf das Vorliegen von übersättigten Systemen schließen. Durch den Einsatz von Zusatzstoffen (z.B. Bernsteinsäure über Salzbildung in den

hydrophilen Polymeren) konnte der gelöste Zustand auch über das Test-Jahr hinaus gehalten werden. Diese Systeme sind damit als thermodynamisch stabil anzusehen und können einen längeren Lagerungszeitraum ohne Veränderungen überstehen.

Im Unterschied zu Lidocain löst sich Diclofenac-Natrium seinen eigenen physikochemischen Eigenschaften entsprechend am besten in den hydrophilen Polymeren und schlechter in den lipophilen. Die Spanne der Löslichkeiten reicht dabei von $<2,5\%$ bis $>40\%$ (m/m) und erfährt durch verschiedene Zusätze starke Veränderungen, die in diesem Ausmaß für Lidocain nicht beobachtet werden konnten.

5.6 Wasserdampfdurchlässigkeit und Wasseraufnahmevermögen

In der vorliegenden Arbeit ist es gelungen, eine Messmethode zu entwickeln, welche die kontinuierliche Bestimmung des Wasserdampfdurchtrittes durch eine zu untersuchende Membran über die Zeit ermöglicht, ohne dabei, wie andere in der Literatur beschriebene Methoden, aufwändig und zeitintensiv zu sein. Sie ist für die Formulierungsentwicklung von Transdermalpflastern sehr gut geeignet, da sie im Kleinstmaßstab bereits schnell präzise Ergebnisse liefert und mit dem Wissen um die Wasserdampfdurchlässigkeit der Polymergrundlage und der Einflussmöglichkeiten durch Hilfsstoffe die Einstellung einer gewünschten Wasserdampfdurchlässigkeit für das fertige Produkt möglich ist.

Mit der entwickelten Methode können zusätzlich Faktoren, wie die benötigte Zeit bis zur Gleichgewichtseinstellung, bestimmt werden, die mit anderen Messmethoden, wie sie in der Literatur beschrieben sind, nicht zugänglich waren. Auch kann durch das Messen nach erfolgter Gleichgewichtseinstellung der Fehler eliminiert werden, der auftritt, wenn die Wasserdampfpermeabilität über den gesamten Versuchsverlauf gemittelt wird.

Es hat sich gezeigt, dass die Zeitspanne, bis eine kontinuierliche Wasserdampfdurchlässigkeit gemessen werden kann, mit dem Wasseraufnahmevermögen der betrachteten Systeme korreliert. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse zu den Untersuchungen dieser beiden Teilaspekte hier zusammen abschließend diskutiert.

Sowohl die Wasseraufnahmefähigkeit, als auch die Wasserdampfpermeation sind von der Hydrophilie der Pflastermatrix abhängig. Werden Stoffen zugesetzt, die hydrophiler sind als die betrachtete Matrix, so steigen Wasserdampfdurchlässigkeit und Wasseraufnahmevermögen an. Sind sie lipophiler, so nehmen letztgenannte Eigenschaften ab. Die entwickelte Methode kann die Formulierungsentwicklung von Transdermalpflastern sinnvoll ergänzen und wäre auch industriell einsetzbar.

5.7 Untersuchung der Unversehrtheit des SCs mittels TEER-Messungen

Der Zusatzaspekt der vorliegenden Arbeit, eine schnelle und die folgende Permeation nicht beeinflussende Methode zur Überprüfung der Unversehrtheit des eingesetzten SCs zu finden, konnte mittels TEER-Messungen, die direkt in der Franz-Zelle durchgeführt wurden, für Zubereitungen, die nachträglich in die fertig zusammengebaute Franz-Zelle eingebracht werden können, erfolgreich realisiert werden. Sie ist im Gegensatz zu diversen in der Literatur beschriebenen Methoden schnell und kostengünstig umsetzbar und erscheint daher für die Routine sinnvoll.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit war es das Ziel, den Einfluss des strukturellen Aufbaus von Trägersystemen auf die Permeationseigenschaften eines hydrophilen und eines lipophilen Arzneistoffs zu untersuchen.

Es hat sich gezeigt, dass zur Interpretation der gewonnenen Permeationsdaten für die zwei Arzneistoffe stets die verschiedenen die Permeation beeinflussenden Faktoren zusammen zu berücksichtigen sind. Erst das Zusammenspiel dieser lässt eine Aussage über die den beobachteten Effekten zugrunde liegenden Mechanismen zu. So konnte festgestellt werden, dass es sich bei der Permeationserhöhung von Diclofenac-Natrium durch die Kombination von einem kurzkettigen Glykol in Verbindung mit Bernsteinsäure nicht nur um einen additiven, sondern um einen synergistischen Effekt handelt, der neben Löslichkeits- und Freisetzungseffekten thermoanalytisch auf eine Beeinflussung der SC-Lipide durch eine Verschiebung des T₃-Überganges zurückgeführt werden konnte. Auf diese Weise konnten Permeationsraten erreicht werden, wie sie von auf dem Markt befindlichen halbfesten Zubereitungen erreicht werden. Die Pflasterzubereitung hat allerdings den Vorteil, dass sie über eine deutlich längere Zeit diesen Arzneistofffluss aufrechterhalten kann, als es nach einmaliger Applikation mit einer halbfesten Zubereitung möglich wäre. Auch ist über die gefundene Kombination eine deutliche Permeationserhöhung für Diclofenac-Natrium aus der untersuchten kommerziell erhältlichen Zubereitung möglich. Hier erscheint eine Anwendung für kommerzielle Produkte sinnvoll.

Für Lidocain werden Permeationsraten mit den verschiedenen Pflastermatrizes erreicht, die zwischen denen der zwei untersuchten Handelsprodukte liegen und damit therapeutische Dosen des Arzneistoffes verfügbar machen können. Über eine geschickte Auswahl von Polymermatrix und Zusatzstoffen können damit Pflasterzubereitungen hergestellt werden, deren Fluxes in einem recht breiten Bereich für die gewünschte Applikation eingestellt werden können. Auch hier erscheint eine Anwendung für kommerzielle Produkte sinnvoll.

Durch die neue Herstellungsmethode können Pflastermatrizes hergestellt werden, die rheologischen Untersuchungen zugänglich sind. Durch die Optimierung der Messbedingungen können reproduzierbare Werte erlangt werden. Die Untersuchung der vielen Pflasterrezepturen bezüglich ihrer Konsistenz und Klebrigkeit über den Phasenwinkel hat zu signifikant unterschiedlichen Kollektiven für geeignete und ungeeignete Parameter geführt. Damit kann über die Zuordnung zu einem Kollektiv eine Aussage für eine neue

Zubereitung aus einer der Polymergrundlagen getroffen werden, ob ihre Konsistenz und Klebrigkeit in einem für Pflastermatrizes geeigneten Bereich liegt.

Die differenzkalorimetrischen Untersuchungen können die Beeinflussung der SC-Lipide durch die Zusatzstoffe nach direkter Inkubation zeigen. Eine Aussage über die Vorgänge in Verbindung mit den Polymergrundlagen ist aufgrund der nach der Inkubation nötigen, aber nicht möglichen, Separation von der Matrix nicht machbar. Es ist aber davon auszugehen, dass die untersuchten Zusatzstoffe sich in der Polymermatrix zum Teil frei bewegen können und so auf das SC auftreffen und dann die in reinem Zustand beobachteten Effekte ebenfalls, wenn auch in abgeschwächter Form, bewirken.

Zur Untersuchung der Wasserdampfdurchlässigkeit von Polymerfilmen konnte eine neue Methode entwickelt werden, die über eine beliebig lange Zeit bei konstanten Umgebungsbedingungen kontinuierlich den Wasserdampfdurchtritt aufzeichnet. Dadurch können neben der Wasserdampfdurchlässigkeit nach Gleichgewichtseinstellung auch Faktoren, wie die Geschwindigkeit, mit der diese Gleichgewichtseinstellung erfolgt, bestimmt werden. Durch diese Möglichkeit stellte sich heraus, dass die Zeit bis zur Gleichgewichtseinstellung mit der Wasseraufnahmefähigkeit der verschiedenen Polymermatrizes korreliert.

Es konnte auch festgestellt werden, dass die verschiedenen Polymertypen je nach ihrer Hydro- oder Lipophilie deutlich unterschiedliche Wasserdampfpermeabilitäten und – aufnahmefähigkeiten aufwiesen und diese durch die verschiedenen Zusätze beeinflusst werden können. Damit ist eine gezielte Beeinflussung der Wasserdampfdurchlässigkeit möglich, was bei einer Formulierungsentwicklung von TTS sehr sinnvoll erscheint.

Als Zusatzaspekt der vorliegenden Arbeit konnte eine schnelle und kostengünstige Routinemethode entwickelt werden, wie Membranen auf Integrität vor Beginn von Permeationsuntersuchungen überprüft werden können.

Die in der vorliegenden Arbeit eingesetzten Polymere sind für den Einsatz als Matrizes für Pflasterzubereitungen geeignet und können aufgrund ihrer Vielfalt für unterschiedliche Arzneistoffgruppen eingesetzt werden. Die Resultate für Diclofenac-Natrium mit der Kombination aus Bernsteinsäure und einem kurzkettigen Glykol haben gezeigt, dass auch in Pflastermatrizes starke die Permeation beeinflussende Effekte durch das Zusammenspiel von geeigneten Hilfsstoffen erzielt werden können und somit den klassischen, topischen Arzneiformen äquivalente Permeationsraten erzielt werden können.

7 Literaturverzeichnis

- Abd Karim, A., Cheng, L.H., Seow, CC. (2006) "Effects of water-glycerol and water-sorbitol interactions on the physical properties of konjac glucomannan films." *J Food Sci*, 71, E62-E67
- Agarwal, A., Gautam, S., Gupta, D., Singh, U. (2007) "Transdermal diclofenac patch vs eutectic mixture of local anesthetics for venous cannulation pain." *Can J Anaesth* 54, 3, 196-200
- Agyraldes, G.G., Dallas, P.P., Rekkas, D.M. (2004) „Development and in vitro evaluation of furosemide transdermal formulations using experimental design techniques." *Int J Pharm* 281, 35-43
- Aldeborn, G. (2002) In: Aulton M.E. (Ed.) "Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design." Churchill Livingstone, New York, 404-405
- Aqil, M., Ali, A. (2002) "Monolithic matrix type transdermal drug delivery systems of pinacidil monohydrate: in vitro characterisation." *Eur J Pharm Biopharm* 54, 161-164
- Aubrey, D.W. (2005) "Pressure-sensitive adhesives" in Packham, D.E. "Handbook of Adhesion" John Wiley & Sons, 363-368
- Aungst, B.J., Rogers, J.J., Shegter, H. (1986) „Enhancement of naloxone penetration through human skin in vitro using fatty acids, fatty alcohols, surfactants, sulfoxides and amides." *Int J Pharm* 33, 225-234
- Avdeef, A., Box, K.J., Comer, J.E.A., Hibbert, C., Tam, K.Y. (1998). "pH-metric logP 10. Determination of liposomal membrane-water partitioning coefficients of ionizable drugs." *Pharm Res* 15(2): 209-215
- Aymonier, A., Papon, E., Castelein, G., Brogly, M., Tordjeman, P. (2003) "Influence of surface and bulk structures of acrylic PSA films onto their tack properties." *J Colloid Interface Sci* 268, 341-347
- Azarmi, S., Roa, W., Löbenberg, R. (2007) "Current perspectives in dissolution testing of conventional and novel dosage forms." *Int J Pharm* 328,, 12-21
- Bach, M., Lippold, B.C. (1998) "Percutaneous penetration enhancement and its quantification." *J Pharm Biopharm* 46, 1-13
- Baert, L., Remon, J.P., 1992. Water vapour permeation of aqueous based ethylacrylate methylmethacrylate copolymer films. *Int J Pharm* 99, 181-187
- Barry, B.W. (1987) "Mode of action of penetration enhancers in human skin" *J Contr Rel* 6, 85-98

- Barry, B. W. (1991). "Breaching the skin's barrier to drugs." *Nat. Biotechnol.* 22, 165-167
- Barry, B.W. (1993) "Vehicle Effect: What Is an Enhancer?" In Shah, V.P., Maibach, H.I. "Topical Drug Bioavailability, Bioequivalence and Penetration" Plenum Press New York 261-276
- Ben Zion, O. (2007) "Adhesion mechanisms of hydrocolloid gels." Dissertation, The Hebrew University of Jerusalem, Israel
- Bertsche, T., Ghanderi, H., Bardenheuer, H.J., Haefeli, E. (2006) "Schmerzpflaster: Reden vor dem Kleben." *Pharm Ztg* 20, 28-34
- Bouwstra, J.A., de Vries, M.A., Gooris, G.S., Bras, W., Brussee, J., Ponc, M. (1991) "Thermodynamic and structural aspects of the skin barrier." *J Contr Rel* 15, 209-220
- British Pharmacopoeia Appendix XXJ (1993) „Water-vapour Permeability"
- Brook, I.M., Tucker, G.T., Tuckley, E.C., Boyes, R.N. (1989) "A lignocaine patch for dental analgesia safety and early pharmacology." *J Contr Rel* 0, 183-188
- Callens, C., Ceulemans, J., Ludwig, A., Foreman, P., Remon, J.P. (2003) "Rheological study on mucoadhesivity of some nasal powder formulations." *Eur J Pharm Biopharm* 55, 323-328
- Casiraghi, A., Minghetti, P., Cilurzo, F., Montanari, L., Naik, A. (2002) "Occlusive properties of monolayer patches: in vitro and in vivo evaluation." *Pharm Res* 19, 423-426
- Chu, S.-G. (1989) "Viskoelastic Properties of Pressure Sensitive Adhesives" in Satas, D. "Handbook of pressure sensitive adhesive technology" Van Nostrand Reinhold, New York, 158-203
- Chu, S.-G. (1991) "Dynamic mechanical properties of pressure-sensitive adhesives." In Lee, L.H. (Ed.) "Adhesive Bonding" Plenum Press, New York, 97-137
- Cilurzo, F., Minghetti, P., Pagani, S., Casiraghi, A., Montanari, L. (2008) "Design and Characterization of an Adhesive Matrix Based on a Poly(Ethyl Acrylate, Methyl Methacrylate)." *AAPS Pharm Sci Tech* 9, 3, 748-754
- Cleary, G.W. (1993) "Transdermal Delivery Systems: A Medical Rationale." In Smith, V.P., Maibach, H.I. "Topical Drug Bioavailability, Bioequivalence and Penetration" Plenum Press New York 17-68
- Dalquist, C.A. (1989) "Creep" in Satas, D. "Handbook of pressure sensitive adhesive technology" Van Nostrand Reinold, New York, 97-114
- Davis, D., Ward, R., Heylings, J. (2004). "Multi-species assessment of electrical resistance as a skin integrity marker for in vitro percutaneous absorption studies." *Toxicology in Vitro* 18: 351-358

- De Gennes, P.G. (1971) "Peptation of a polymer chain in the presence of fixed obstacles." *J Chem Phys* 55, 2, 572-582
- Delgado-Charro, M.B., Guy, R.H. (2003) "Iontophoresis: Applications in Drug Delivery and Noninvasive Monitoring." In: Guy, R.H., Hadgraft, J., *Transdermal Drug Delivery*. Marcel Dekker, New York, 199-226
- Devi, K., Paranjothy, K.L.K. (1999) "Pharmakokinetic Profile of a New Matrix-Type Transdermal Delivery System: Diclofenac Diethyl Ammonium Patch." *Drug Dev Ind Pharm* 25 (5), 695-700
- Diembeck W., Beck, H., Benech-Kieffer, F., Courtellemont, R., Dupuis, J., Lovell, W., Paye, M., Spengler, J., Steiling, W. (1999) "Test Guidelines for In Vitro Assessment of Dermal Absorption and Percutaneous Penetration of Cosmetic Ingredients." *Food and Chemical Tox* 37, 191-205
- Dittgen, M. (1998) "Transdermale Therapeutische Systeme" *Med Monatszeitschrift f Pharm Dtsch Apothekerverlag Stuttgart* 171-185
- Do Amaral, M., Roos, A., Asua, J.M., Creton, C. (2004) "Assessing the effect of latex particle Size and distribution on the rheological and adhesive properties of model waterborne Acrylic pressure-sensitive adhesives films." *J Colloid Interface Sci* 281, 325-338
- Drakulic, B.J., Juranic, I.O., Eric, S., Zloh, M. (2008) "Role of complexes formation between drugs and penetration enhancers in transdermal delivery." *Int J Pharm* 363, 40-49
<http://www.drugs.com/pro/lidosite.html>
- Dubin, C.H. (2007) „Transdermal Delivery: Product development pursues active and passive systems." *Drug Dev Technol* 7,7, 36-41
- El-Gindy, N.A.-L., Motwi, A.M., El-Egaki, M.A., Samy, W.M. (2007) "Hypogonadism solution through transdermal androgen replacement: Drug-in-polymer transdermal delivery systems." *Drug Dev Technol* 7,7, 55-61
- Elias, J.J. (1989) "The Microscopic Structure of the Epidermis and Its Derivatives." In Bronaugh, R., Maibach, H. "Percutaneous Absorption" Marcel Dekker New York 1-12
- Elias, P.M., McNitt, N.S., Friend, D.S. (1977) "Membrane alterations during cornification of mammalian squamous epithelia: a freeze-fracture, tracer, and thin-section study." *Anat Rec* 189, 4, 577-594
- Elias, P.M. (1983) "Epidermal lipids, barrier function, and desquamation." *J Invest Dermatol* 80, 44-49
- Elias, P.M. (1984) "Stratum corneum lipids in health and disease." *Progress of Diseases of the*

- Skin" Vol. 2, Fleischmajer, R., ed. Grune and Stratton, San Diego 1-19
- Elias, P.M. (1990) "The importance of epidermal lipids for the stratum corneum barrier." Top Drug Del Form 13-28
- Endo.com (2010) www.endo.com
- Fang, J.Y., Hwang, T.-L., Leu, Y.-L. (2003) „Effect of enhancers and retarders on percutaneous absorption of flubiprofen from hydrogels." Int J Pharm 250, 313-325
- Fauth, C., Wiedersberg, S., Neubert, R.H.H., Dittgen, M. (2002) „Adhesive Backing Fiol Interactions Affecting the Elasticity, Adhesion Strength of Laminates, and How to Interpret These Properties of Branded Transdermal Patches." Drug Dev Ind Pharm 28 (10), 1251-1259
- Fauth, C. (2003) "Untersuchung der Anwendungseigenschaften transdermaler therapeutischer Systeme (TTS) und Entwicklung eines TTS mit einstellbarer Okklusivität." Dissertation Universität Halle-Wittenberg
- FDA; www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2005/NEW01206.html (2005) "FDA Issues Public Health Advisory on the Fentanyl Patch."
- Feldstein, M.M., Kireeva, P.E., Shandryuk, G.A., Kostina, J.V., Bondarenko, G.N., Singh, P., Cleary, G.W. (2007) „Competitive hydrogen bonding mechanisms underlying phase behavior of triple poly(N-vinyl pyrrolidone)-poly(ethylene glycol)-poly(methacrylic acid-co-ethylacrylate) blends." J Appl Polym Sci 105 (5), 3017-3036
- Feldstein, M.M., Shandryuk, G.A., Plate, N.A. (2001) „Relation of glass transition temperature to the hydrogen-bonding degree and energy in poly(N-vinyl pyrrolidone) blends with hydroxyl-containing plasticizers. Part 1. Effects of hydroxyl group number in plasticizer molecule." Polymer 42, 971-979
- Forslind, B. (1984) "A domain mosaic model of the skin barrier." Acta Derm Venerol 74 1-6
- Fourie, L., Breytenbach, J.C., DuPlessis, J., Goosen, C., Swart, H., Hadgraft, J. (2004) "Percutaneous delivery of carbamazepine and selected N-alkyl and N-hydroxyalkyl analogues." Int J Pharm 279, 59-66
- Frasch, H.F., Barbero, A.m. (2003) „Steady-State Flux and Lag Time in the Stratum Corneum Lipid Pathway: Results from Finite Element Models." J Pharm Sci 92, 112, 196-2207
- Friend, D., Catz, P., Heller, J. (1988) "Simple alkyl esters as skin permeation enhancers." J Contr Rel 9, 33-41
- Fritsch, P. (1990) "Dermatologie" 3. Auflage Springer Verlag Berlin 11ff.

- Fujii, M., Takeda, Y., Yoshida, M., Utoguchi, N., Matsumoto, M., Watanabe, Y. (2003) "Comparison of skin permeation enhancement by 3-l-methoxypropane-1,2-diol and l-menthol: the permeation of indomethacin and antipyrine through Yucatan micropig skin and changes in infrared spectra and X-ray diffraction patterns of stratum corneum." *Int J Pharm* 258, 217-223
- Gal, A., Nussinovitch, A. (2009) "Plasticizers in the manufacture of novel skin-bioadhesive patches." *Int J Pharm* 370, 103-109
- Ganju, K., Kondalkar, A., Pathak, A.K. (2007) "Formulation and Evaluation of Transdermal Patch of Colchicine with Release Modifiers." *The Pharmacist* 2 (2) 21-23
- Gay, C.L., Guy, R.H., Golden, G.M., Mak, V.H.W., Francoer, M.L. (1994) "Characterisation of low-temperature (i.e., <65°C) lipid transition in human stratum corneum." *J Invest Dermatol* 103, 233-239
- Ginn, M.E., Noyes, C.M., Jungermann, E. (1968) „The contact angle of water on viable human skin.“ *J Colloid Interface Sci* 26 (2): 146-151
- Godin, B., Touitou, E. (2007) "Transdermal skin delivery: Predictions for humans from in vivo, ex vivo and animal models." *Adv Drug Delivery Reviews* 59, 11, 1152-1161
- Golden, G.M., McKie, J.E., Potts, R.O. (1987) "Role of stratum corneum lipid fluidity in transdermal drug flux" *J Pharm Sci* 76, 25-28
- Gondaliya, D., Punkarikakshudu, K. (2003) „Studies in Formulation and Pharmacotechnical Evaluation of Controlled Release Transdermal Delivery System of Bupropion" *AAPS Pharm Sci Tech* 4 (1) Article 3
- Grüning, N. (2007) "Entwicklung und Charakterisierung eines halbfesten Systems zur Verbesserung der Permeation von 5-Aminolävulinsäure durch exzidiertes humanes Stratum corneum" *Dissertation TU Braunschweig*
- Gupta, S.K., Bashaw, E.D., Hwang, S.S. (1993) „Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling of Transdermal Products." In Shah, V.P., Maibach, H.I. "Topical Drug Bioavailability, Bioequivalence and Penetration" *Plenum Press New York* 261-276
- Gutschke, E., Bracht, S., Nagel, S., Weitschies, W. (2010) „Adhesion testing of transdermal matrix patches with a probe tack test – In vitro and in vivo evaluation." *Eur J Pharm Biopharm* 75 (3) 399-404
- Hadgraft, J. (2003) "Dermal and Transdermal Delivery" In Rathbone, M.J., Hadgraft, J., Roberts, M.S. "Modified-Release Drug Delivery Technology" *Marcel Dekker New York* 471-480
- Hadgraft, J. (2004) "Skin deep." *Eur J Pharm Biopharm* 58, 291-298

- Hadgraft, J., Guy, R.H. (2003) „Feasibility Assessment in Topical and Transdermal Delivery: Mathematical Models and In Vitro Studies.” In Guy, R.H., Hadgraft, J. „Transdermal Drug Delivery“ Marcel Dekker New York 1-23
- Hadgraft, J., Lane, M.E. (2005) “Skin permeation: The years of enlightenment.” *Int J Pharm* 305, 2-12
- Hadgraft, J., Walkers, K.A. (1993) in Hadgraft, J., Walkers, K.A. (Eds.) „Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement.” Marcel Dekker, New York, iii-iv
- Hamed, G.R. (1981) “Tack and green strength of elastomeric materials.” *Rubber Chem Technol* 54, 576-595
- Hammond, F.H.Jr. (1989) “Tack” in Satas, D. “Handbook of pressure sensitive adhesive technology” Van Nostrand Reinhold, New York, 38-60
- Hayashi, T., Yamazaki, T., Yamaguchi, Y., Sgibayashi, K., Morimoto, Y. (1996) “Release kinetics of indomethacin from pressure sensitive adhesive matrices.” *J Contr Rel* 43, 213-221
- Heuschkel, S., Wohlrab, J., Neubert, R.H.H. (2007) „Influence of Enhancer Molecules and Colloidal Carrier Systems on Drug Permeation” Poster DPhG Jahrestagung 2007
- Heuschkel, S., Wohlrab, J., Neubert, R.H.H. (2009) „Dermal and transdermal targeting of Dihydroanthramide D using enhancer molecules and novel microemulsions.“ *Eur J Pharm Biopharm* 72 552-560
- Higuchi, R. (1961) “Rate of release of medicaments from ointment bases containing drug in Suspension.” *J Pharm Sci* 50 874-875
- Higuchi, W.I., Kim, Y.H., Gghanem, A.H., Abraham, W., Herron, J.N. (1982) “Mechanistic studies of skin permeation enhancement employing the normal alkanols.” *Proc Int Symp Controlled Release Bioact Mater* 137-138
- Higuchi, W.I. (1962) “Analysis of data on the medicament release from ointments.” *J Pharm Sci* 51, 8, 802-804
- Ho, K.Y., Dodou, K. (2007) “Rheological studies on pressure-sensitive silicone adhesives and drug-in-adhesive layers as a means to characterise adhesive performance.” *Int J Pharm* 333, 24-33
- Hotchkiss, S.A., Miller, J.M., Caldwell, J. (1992) “Percutaneous absorption of benzyl acetate through rat skin in vitro. 2. Effects of vehicle and occlusion.” *Toxicol.* 30, 145-153
- Jones, D.S., Brown, A.F., Woolfson, A.D. (2001) “Rheological Characterization of Bioadhesive, Antimicrobial, Semisolids Designed for the Treatment of Periodontal Diseases:

- Transient and Dynamic Viscoelastic and Continuous Shear Analysis.” J Pharm Sci 90, 12, 1978-1990
- Kadir, R., Stempler, D., Liron, Z., Cohen, S. (1988) „Penetration of adenosin into excised human skin from binary vehicles.” J Pharm Sci 77, 409-413
- Kanikkannan, N., Andega, S., Burton, S., Babu, R.J., Singh, M. (2004) „Formulation and In Vitro Evaluation of Transdermal Patches of Melatonin.“ Drug Dev Pharm Ind 30:2 205-212
- Karande, P., Jain, A., Mitragotri, S.(2006) „Relationships between skin`s electrical impedance In the presence of chmical enhancers.” J Contr Rel 110, 307-313
- Kasting, G.B., Barai, N.D., Wang, T.-F., Nitsche, J.M. „Mobility of Water in Human Stratum Corneum.” J Pharm Sci, 92, 11, 2326-2340
- Kenney, J.F., Haddok, T.H., Sun, R.L. et al. (1992) “Medical-grade acrylic adhesives for skin Contact.” J Appl Polym Sci 45: 355-361
- Kessner, D., Tuettinger, A., Kiselev, M.A., Wartewig, S., Nebert, R.H.H. (2008) „Properties of ceramides and their impact on the stratum corneum structure. Part 2: stratum corneum lipid models systems.” Skin Phamacol Physiol 21, 58-74
- Kim, J., Shin, S.-C. (2004) “Controlled release of atenolol from the ethylene-vinyl acetate Matrix.” Int J Pharm 273 23-27
- Kircher, W. (2007)„Transdermalpflaster: Eine Applikationsform mit hohem Beratungsbedarf“ Dt Apoth Ztg 10, 53-58
- Kligman, A. M., Christophers, E. (1963). „Preparartion of isolated scheets of human stratum corneum.” Arch Dermatol 88, 702-705
- Knutson, K., Potts, R.O., Golden, G.M., McKie, J.E., Lambert, W.J., Higuchi, W.I. (1985) „Macro- and molecular physical-chemical considerations in understanding drug transport in the stratum corneum.” J Contr Rel 2, 67-87
- Knutson, K., Krill, S.L., Zhang, J. (1990) „Solvent-mediated alteratins of the stratum Corneum.” J Contr Rel 11, 93-103
- Kotiyani, P.N., Vavia, P.R. (2001) “Eudragits: role as crystallization inhibitors in drug-in-adhesive transdermal systems of estradiol.” Eur J Pharm Biopharm 52, 173-180
- Kotiyani, P.N., Vavia, P.R. (2002) „Synthesis and Characterization of an Acrylate Pressure Sensitive Adhesive for Transdermal Drug Delivery.” Polym Adv Technol 13, 137-143
- Krause, J. (2004) „Pharmazeutisch-technologische In-vitro-Charakterisierung neuartiger Haftklebstoffe zur Entwicklung von Transdermalen Therapeutischen Systemen.“ Diplomarbeit TU Braunschweig

- Krieger, I.M. (1991) „Flow Properties of Adhesives“ in in “Adhesive Bonding” Lee, L.-H. Plenum Press, New York 31-46
- Kuhland, U. (1997) „ Pharmazeutisch-technologische Untersuchungen zur Entwicklung von Transdermalpflastern mit aktiv gesteuerter Wirkstofffreigabe.“ Dissertation Universität Münster
- Kundratek, A. (2006) „Bericht zur Synthese von Copolymeren aus Methacrylsacchariden und Alkylacrylaten.“ Institut für Pharmazeutische Technologie TU Braunschweig
- Kundratek, A. (2007) „Polymere auf Basis von Vinylsacchariden für die Entwicklung transdermaler Pflaster.“ Dissertation TU Braunschweig
- Kusum Devi, V., Saisivam, S., Maria, G.R., Deepti, P.U. (2003) “Design and evaluation of matrix diffusion controlled transdermal patches of verapamil hydrochloride.” *Drug Dev Ind Pharm* 29 (5) 495-503
- Lackermeier, A.H., McAdams, E.T., Moss, G.P., Woolfson, A.D. (1999) „In vivo ac impedance spectroscopy of human skin. Theory and problems in monitoring of passive percutaneous drug delivery.” *Ann N.Y. Acad Sci* 873, 197-213
- Lademann, J., Patzelt, A., Richter, H., Schanzer, S., Sterry, W., Filbry, A., Bohnsack, K., Rippke, F., Meinke, M. (2007) „Comparison of two in vitro models for the analysis of follicular penetration and its prevention by barrier emulsions.” *Eur J Pharm Biopharm* 72, 600-604
- Lambert, W.J. (1988) Dissertation, University of Utah, Salt Lake City
- Lambert, W.J., Higuchi, W.I., Kntson, K., Krill, S.L. (1989) “Dose-Dependent Enhancement Effects of Azone on Skin Permeability.” *Pham Res* 6, 9, 798-803
- Landmann, L. (1991) „Die Permeabilitätsbarriere der Haut.“ *Pharmazie in unserer Zeit* 4, 155-163
- Latsch, S., Selzer, T., Fink, L., Horstmann, M., Kreuter, J. (2003) „Use of isothermal heat conduction microcalorimetry, X-ray diffraction, and optical microscopy for characterisation of crystals grown in steroid combination-containing transdermal delivery systems.” *Eur J Pharm Biopharm* 57, 397-410
- Lee, L.-H.(1991) „Recent Studies in Polymer Adhesion Mechanisms“ in “Adhesive Bonding” Lee, L.-H. Plenum Press, New York 1-30
- Leopold, C.S., Lippold, B.C. (1995) “An attempt to clarify the mechanism of the penetration effects of lipophilic vehicles with different scanning calorimetry (DSC).” *J Pharm Pharmacol* 47: 276-281

- Leopold, C.S., Lippold, B.C., (1995b) "Enhancing effects of lipophilic vehicles on skin penetration of methyl nicotinate in vivo." *J Pharm Sci* 84, 195-198
- Levin, J., Maibach, H. (2005) "The correlation between transepidermal water loss and percutaneous absorption: an overview." *J Contr Rel* 103, 291-299
- Lidoderm Fachinformation, Endo Pharmaceuticals Inc. (2006)
- Lieb, S., Szeimies, R.M., Lee, G. (2002) „Self-adhesive thin films for topical delivery of 5-aminolevulinic acid." *Eur J Pharm Biopharm* 53, 99-106
- Lim, P. F. C., Liu, X. Y., Kang, L., Ho, P. C. L., Chan, Y. W., Chan, S. Y. (2006) "Limonene GP1/PG organogel as a vehicel in transdermal delivery of haloperidol." *Int J Pharm* 311 157-164
- Lin, S.Y., Lee, C.J., Lin, Y.Y. (1995) "Drug-polymer interactions affecting the mechanical properties, adhesion strength and release kinetics of piroxicam-loaded Eurdragit E films plasticized with different plasticizers." *J Contr Rel* 33, 375-381
- Ma, X., Taw, J., Chiang, C.-M. (1996) "Control of drug crystallization in transdermal matrix system." *Int J Pharm* 142, 115-119
- Maillard-Salin, D.G., Becourt, Ph., Couarraze, G. (2000) "Physical evaluation of a new patch made of a progestomimetic in a solicone matrix." *Int J Pharm* 199 29-38
- Mare, V.S., Bharti, P.V., Vavia, P.R. "Acrylate Terpolymer in Fabrication of Medicated Skin Patches." *Polym Adv Technol* 12, 466-474
- Martin-Martinez, J.M. (2005) "Contact adhesives" in Packham, D.E. "Handbook of Adhesion" John Wiley & Sons, 77-78
- Matsumura, H., Oka, K., Umekage, K., Akita, H., Kawai, J., Kitazawa, Y., Suda, S., Tsubota, K., Ninomiya, Y., Hirai, H. (1995) "Effect of occlusion on human skin." *Contact Dermatitis* 33, 231-235
- McCarron, P.A., Donnelly, R.F., Zawislak, A., Woolfson, A.D., Price, J.H., McClelland, R. (2005) "Evaluation of a water-soluble bioadhesive patch for photodynamic therapy of vulval lesions." *Int J Pharm* 293, 11-23
- Mehling, A., Fluhr, J.W. (2006) "Chronobiology: Bilolgical Clocks and Thythms of the Skin." *Skin Pharmacol Physiol* 19, 182-189
- Meidan, V. (2003) "Sonophoresis: Ultrasound-Enhanced Transdermal Drug Delivery" in: Guy, R.H., Hadgraft, J. "Transdermal Drug Delivery" Marcel Dekker, New York 255-284
- Mills, P.C., Cross, S.E. (2006) "Transdermal drug delivery: basic principles for the veterinarian." *Vet J* 172, 2, 218-233

- Minghetti, P., Cilurzo, F., Liberti, V., Montanari, L., 1997. Dermal therapeutic systems permeable to water vapour. *Int J Pharm* 158, 165-172
- Minghetti, P., Cilurzo, F., Casiraghi, A., Molla, F.A.(1999)“Dermal patches for the controlled Release of miconazole: influence of the drug concentration on the technological characteristics.” *Drug Dev Ind Pharm* 25, 679-684
- Minghetti, P., Cilurzo, F., Cashiraghi, A., Mantanari, L., Fini, A. (2007) “Ex Vivo Study of Transdermal Permeation of Four Diclofenac Salts from Different Vehicles.” *J Pharm Sci* 96, 4, 814-823
- Minghetti, P., Cilurzo, F., Montanari, L., (1999b) “Evaluation of Adehsive Properties of Patches Based on Acrylic Matrices.” *Drug Dev Ind Pharm*, 25(1), 1-6
- Minghetti, P., Cilurzo, F., Tosi, L., Casiraghi, A., Montanari, L. (2003) “Design of a New Water-Soluble Pressure-Sensitive Adhesive for Patch Preparation.” *AAPS PharmSciTech* 4(1) Article 8
- Minghetti, P., Cilurzo, F., Casiraghi, A. (2004) “Measuring Adhesive Performance in Transdermal Delivery Systems.” *Am J Drug Deliv* 2 (3): 193-206
- Misra, A., Raghuvanshi, R.S., Ganga, S., Diwan, M., Talwar, G.P., Singh, O. (1996) „Formulation of a transdermal system for biphasic delivery of testosterone“ *J Contr Rel* 39,1-7
- Mitriaiikina, S. (2003) „Neuartige Polymermatrice zur Entwicklung von Transdermalen Therapeutischen Systemen, pharmazeutisch-technologische Charakterisierung und Permeationsuntersuchungen.“ Diplomarbeit TU Braunschweig
- Murthy, S.N., Hiremath, S.RR., Paranjothy, K.L.K. (2004) “ Evaluation of carboxymethyl guar films for the formulation of transdermal therapeutic systems.” *Int J Pharm* 272, 11-18
- Netzlaff, F., Kostka, K.-H., Lehr, C.-M., Schaefer, U. (2006) „TEWL measurements as a routine method for evaluating the integrity of epidermis sheets in static Franz type diffusion cells in vitro. Limitations shown by transport data testing.” *Eur J Pharm Biopharm* 63: 44-50
- Neubert, R.H.H., Schmalfuß, U., Wohlrab, W., Huschka, C. (1996) „Wirkstoffpermeation in die Haut und deren Modulation.“ *Pharm Ztg* 17, 1483-1493
- Neubert, R.H.H., Wepf, R. (2007) „Stratum Corneum: Struktur und Morphologie einer Barriere.“ *Pharm Ztg* 17
- Nilsson, G.E. (1977) “Measurement of water exchange through skin.” *Med Biol Eng Comput* 15, 209-218

- Nussinovitch, A., Gal, A., Padula, C., Santi, P. (2008) "Physical characterization of a new skin bioadhesive film." *AAPS Pharm Sci Tech* 9, 458-463
- Odland, G.F. (1960) "A submicroscopic granular component in human epidermis." *J Invest Dermatol* 34, 11-15
- Packham, D.E. (2005) „Thermal analysis“ in Packham, D.E. „Handbook of Adhesion“ John Wiley & Sons, 538-540
- Padmanabhan, R., Gale, R.M., Phipps, J.B., von Osdol, W.W., Young, W. (2003) „D-Trans Technology“ In Rathbone, M.J., Hadgraft, J., Roberts, M.S. "Modified-Release Drug Delivery Technology" Marcel Dekker New York 481-498
- Panchagnula, R., Bokalia, R., Sharma, P., Khandavilli, S. (2005) "Transdermal delivery of Naloxone: skin permeation, pharmacokinetic, irritancy and stability studies." *Int J Pharm* 293, 213-223
- Park, E.-S., Chang, S.-J., Rhee, Y.-S., Chi, S.-C. (2001) "Effects of Adhesives and Permeation Enhancers on the Skin Permeation of Captopril." *Drug Dev Ind Pharm*, 27 (9), 975-980
- Peng, C., Chan, M.N., Chan, C.K. (2001) „The Hygroscopic Properties of Dicarboxylic and Multifunctional Acids: Measurements and UNIFAC Predictions." *Environ Sci Technol*, 35 (22), 4495-4501
- Phan-Thien, N. (2001) "Understanding Viscoelasticity" Springer-Verlag Berlin Heidelberg
- Pharmacopoeia Europaea 8.0 (2013)
- Pharmazeutische Stoffliste (2008) 16. Auflage, ABDA Pharma-Daten-Service D-Eschborn
- Phipps, J.B. et al. (2003) „E-Trans Technology“ in: Rathbone, M.J., Hadgraft, J., Roberts, M.S. "Modified-Release Drug Delivery Technology" Marcel Dekker, New York 499-511
- Pilgram, G.S.K., Engelsma-von Pelt, A.M., Bouwstra, J.A., Koerten, H.K. (1999) „Electron Diffraction provides new information on human stratum corneum lipid organization Studied in relation to depth and temperatures." *J Invest Dermatol* 113, 403-409
- Prausnitz, M.R. et al. (2003) „Microfabricated Microneedles for Transdermal Drug Delivery“ In: Rathbone, M.J., Hadgraft, J., Roberts, M.S. "Modified-Release Drug Delivery Technology" Marcel Dekker New York 513-522
- Prodduturi, S., Smith, G.J., Wokovich, A.M., Doub, W.H., Westenberger, B.J., Buhse, L. (2009) "Reservoir Based Fentanyl Transdermal Drug Delivery Systems: Effect of Patch Age on Drug Release and Skin Permeation." *Pharm Res* 26, 6, 1344-1352

- Qiao, G.L., Chang, S.K., Riviere, J.E. (1993) "Effects of anatomical site and occlusion on the percutaneous absorption and residue pattern of 2,6-(ring-14C)Parathion in vivo in pigs." *Toxicol Appl Pharmacol* 122, 131-138
- Ragavan, S.L., Trividic, A., Davis, A.F., Hadgraft, J. (2001a) "Crystallization of hydrocortison acetate: influence of polymers." *Int J Pharm*, 212, 213-221
- Ragavan, S.L., Kiepfer, B., Davis, A.F., Kazarian, S.G., Hadgraft, J. (2001b) "Membrane transport of hydrocortison acetate from supersaturated solutions: the role of polymers" *Int J Pharm* 221, 95-105
- Reichl, S. (2009) "Schmerztherapie: Moderne Arzneiformen für starke Analgetika" *Pharm Ztg* 154 (32) 2987-2995
- Remunan-Lopez, C., Bodmeier, R. (1996) „Mechanical and water vapor transmission properties of polysaccharide films." *Drug Dev Ind Pharm* 22, 1201-1209
- Ren, C., Fang, L., Li, T., Wang, M., Zhao, L., He, Z. (2008) „Effect of permeation enhancers and organic acids on the skin permeation of indapamide." *Int J Pharm* 350, 43-47
- Riedel, D.J., Wick, K.A., Hawkinson, R.W. et al. (1989) „Performance of a new transdermal Nitroglycerin adhesive patch formulation." *Clin Ther* 11 (2): 225-231
- Sapra, B., Jain, S., Tiwary, A.K. (2008) „Percutaneous Permeation Enhancement by Terpenes: Mechanistic View." *AAPS J* 10, 1, 120-132
- Satas, D. (1989) "Acrylic Adhesives" in "Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology" Van Nostrand Reinhold, New York, 396-443
- Satas, D. (1999) "Tack" in Satas, D. (Ed.) "Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology" Satas & Associates, Warwick, 36-61
- Schäfer, H., Lademann, J. (2001) „The role of follicular-penetration: A differential view." *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 14 Suppl. 1 23-27
- Schiller, M., Schmidt, P.C. (2002) „Arzneistoffe zum Aufkleben." *Pharm Ztg* 20, 18-26
- Schlüter, H., Wepf, R., Moll, I., Franke, W.W. (2004) „Sealing the live part of the skin: The integrated meshwork of uppermost granular layer of the human epidermis." *Eur J Cell Biol* 83, 1-11
- Schroeder, I.Z., Franke, P., Schaefer, U.F., Lehr, C.-M. (2006) „Development and characterization of film forming polymeric solutions for skin drug delivery." *Eur J Pharm Biopharm* 65, 111-121
- Shanahan, M. (2005) "Adhesion in Medicine" in Packham, D.E. (Ed) "Handbook of Adhesion" Wiley & Sons, 23-25

- Shultz, J., Nardin, M. (1994) "Theories and mechanisms of adhesion." In: Pizzi, A., Mittal, K.L., editors. "Handbook of adhesive technology." New York: Marcel Dekker Inc.: 19-34
- Simonetti, L.D.D., Gelfuso, G.M., Barbosa, C.R., Lopez, R.F.V. (2009) "Assessment of the percutaneous penetration of cisplatin: The effect of monoolein and the drug skin penetration pathway." *Eur J Pharm Biopharm* (in press)
- Smith, W.p., Christensen, M.S., Nacht, S., Gans, E.H. (1982) „Effect of lipids on the aggregation and permeability of human stratum corneum." *J Invest Dermatol* 78 (1) 7-11
- Sprockel, O.L., Prapaitrakul, W., Shivanand, P. (1990) "Permeability of cellulose polymers: water vapour transmission rates." *J Pharm Pharmacol* 42, 152-157
- Stott, P.W., Williams, A.C., Barry, B.W. (1997) "Transdermal delivery from eutectic systems: enhanced permeation of a model drug, ibuprofen." *J Contr Rel* 50, 297-308
- Strichartz, G.R., Sanchez, V., Arthur, G.R. (1990) "Fundamental properties of local anesthetics. II. Measured octanol:buffer partition coefficients and pKa values of clinically used drugs." *Anesth. Anal.* 71:158–70
- Stricker, H (Hrsg.) (1987) „Physikalische Pharmazie“ Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart
- Swarbrick, J., Amann, A.H., Lindstrom, R.E. (1972) "Factors affecting water vapor transmission through free polymer films." *J Pharm Sci* 61, 1645-1647
- Swart, H., Breytenbach, J.C., Hadgraft, J., DuPlessis, J. (2005) „Synthesis and transdermal penetration of NSAID glycoside esters." *Int J Pharm* 301, 71-79
- Taghizadeh, S.M., Lahootifard, F. (2003) "Effect of Different Skin Permeation Enhancers on Peel Strength of an Acrylic PSA." *J Appl Polym Sci* 90, 2987-2991
- Tighzert, L., Suyatma, N.E., Copinet, A. (2005) "Effects of hydrophilic plasticizers on mechanical, thermal and surface properties of chitosan films." *J Agric Food Chem*, 53, 3950-3957
- Tipre, D.N., Vavia, P.R. (2003) "Acrylate-Based Transdermal Therapeutic System of Nitrendipin." *Drug Dev Ind Pharm* 29 (1), 71-78
- Tipre, D.N., Vavia, P.R. (2003a) "Acrylate-based Pressure Sensitive Adhesive in Fabrication of Transdermal Therapeutic System." *Polym Adv Technol* 14, 502-507
- Treffel, P., Muret, P., Muret-Daniello, P., Coumes-Marquet, S, Agache, P. (1992) „Effect of occlusion on in vitro percutaneous absorption of two compounds with different physicochemical properties." *Skin Pharmacol* 5, 108-113

- Trommer, H., Neubert, R.H.H. (2006) "Overcoming the Stratum Corneum: The Modulation of Skin Penetration." *Skin Pharmacol Physiol* 19, 106-121
- Tod, D.A. (2005) "Glass transition temperature" in Packham, D.E. „Handbook of Adhesion“ John Wiley & Sons 215-217
- Toddywala, R.D., Ulman, K., Walters, P., Chien, Y.W. (1991) "Effect of physicochemical properties of adhesive on the release, skin permeation and adhesiveness of adhesive type transdermal drug delivery systems containing silicone-based pressure-sensitive adhesives." *Int J Pharm* 76, 77-89
- Ulman, K.L., Lee, C.-L. (1989) „Drug permeability of modified silicone polymers. III Hydrophilic pressure-sensitive adhesives for transdermal controlled release applications." *J Contr Rel* 10, 273-281
- Valenta, C., Walzer, A., Clasen, A.E., Bernkop-Schnürch, A. (2000) „Thiolated Polymers: Development and Evaluation of Transdermal Delivery Systems for Progesterone." *Pharm Res* 18, 2, 211-216
- Van Duzee, B.F. (1975) „Thermal analysis of human stratum corneum." *J Invest Dermatol* 65 404-408
- Vietzke, J.P., Brandt, O., Abeck, D., Rapp, C., Strassner, M., Schreiner, V., Hintze, U. (2001) "Comparative investigation of human stratum corneum ceramides." *Lipids* 36, 3, 299-304
- Walker, R. B., Smith, E. W. (1996) "The role of percutaneous penetration enhancers." *Adv. Drug Deliv. Rev.* 18, 295-301
- Washington, N., Washington, C., Wilson, C.G. (2003) "Transdermal Drug Delivery" in: Washington, N., Washington, C., Wilson, C.G. (Eds.) "Physiological Pharmaceutics: Barrier to Drug Absorption." Taylor & Francis, New York, 181-198
- Wertz, P.W., Maison, K.C., Downing, D.T. (1989) "Covalently bound lipids of human stratum corneum." *J Invest Dermatol* 92(1), 109-111
- Wilkes, G.L., Nguyen, A.L., Wildnauer, R. (1973) „Structure-property relations of human and neonatal rat stratum corneum. I. Thermal stability of the crystalline lipid structure as studied by X-ray diffraction and differential thermal analysis." *Biochem Biophys Acta* 304, 267-275
- William, A.C., Barry, B.W. (2004) "Penetration enhancers." *Adv Drug Delivery Rev* 56, 603-618

- Winkler, A., Müller-Goymann, C.C. (2005) "The influence of topical formulations on the permeation of 5-aminolevulinic acid and its n-butyl ester through excised human stratum corneum." *Eur J Pharm Biopharm* 60(3), 427-438
- Wokovich, A.M., Prodduturi, S., Doub, W.H., Hussain, A.S., Buhse, L.F. (2006) "Transdermal drug delivery systems (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute." *Eur J Pharm Biopharm* 64, 1-8
- Y, B., Kim, K.H., So, P.T.C., Blankschtein, D., Langer, R., (2003) „Visalization of oleic acid-induced transdermal diffusion pathways using two-photon fluorescence microscopy." *J Invest Dermatol* 120, 448-455
- Zecchi, V., Cerchiara, T., Luppi, B., Bigucci, F., Orienti, I. (2002) "Physically cross-linked chitosan hydrogels as topical vehicles for hydrophilic drugs." *J Pharm Pharmacol* 54, 1453-1459
- Zeng, J. (2004) "Constrained crystallization and depletion in the polymer medium for transdermal drug delivery." Dissertation Georgia Institut of Technology
- Zhai, H., Maibach, H. (2001) "Effects on skin occlusion on percutaneous absorption: an overview." *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 14, 1-10
- Ziegler, A. (2005) „Nadelfreie Injektionssysteme" *Dtsch Apoth Ztg* 145, 3762-3768

Anlage 1: Darstellung des elastischen Moduls bei 100 rad/s / 0,1 rad/s und bei 0,1 rad/s

Zubereitung	$G^I (\omega = 100 \text{ rad/s}) / G^I (\omega = 0,1 \text{ rad/s})$	$G^I (\omega = 0,1 \text{ rad/s}) [\text{Pa}]$	Stabw $G^I [\text{Pa}]$
MAG-BuA1 pur	7,01E+00	2,47E+06	4,79E+05
10% Lido in MAG-BuA1	1,26E+01	2,95E+06	4,00E+05
20% Lido in MAG-BuA1	3,06E+01	1,29E+06	1,23E+05
20% Lido, 10% TBAC in MAG-BuA1	2,65E+01	9,08E+05	3,43E+05
20% Lido, 10% PG in MAG-BuA1	4,59E+01	3,10E+05	6,97E+04
20% Lido, 10% Glycerol in MAG-BuA1	7,18E+01	3,97E+05	1,30E+05
20% Lido, 10% Vit.E in MAG-BuA1	1,40E+02	2,86E+05	2,79E+05
20% Lido, 10% Vit.E, 2,5% Bernst. in MAG-BuA1	5,23E+01	1,19E+06	1,61E+05
20% Lido, 20% Vit.E, 2,5% Bernst. in MAG-BuA1	2,39E+01	1,41E+06	3,23E+05
20% Lido, 10% Vit.E, 10% TA in MAG-BuA1	4,38E+01	5,62E+05	7,44E+04
10% TEG in MAG-BuA1	3,98E+01	7,15E+05	1,50E+05
10% Glycerol in MAG-BuA1	7,18E+01	3,97E+05	1,30E+05
10% PG in MAG-BuA1	4,59E+01	3,10E+05	6,97E+04
20% Vit.E in MAG-BuA1	1,04E+01	2,13E+06	2,81E+05
MAG-EA1 pur	1,98E+01	1,08E+06	1,36E+05
10% Lido in MAG-EA1	1,84E+01	5,40E+05	1,23E+05
20% Lido in MAG-EA1	2,55E+01	2,56E+05	1,17E+04
20% Lido, 10% PG in MAG-EA1	4,31E+01	1,19E+05	2,21E+04
20% Lido, 10% TA in MAG-EA1	2,95E+01	1,83E+05	1,00E+04
20% Lido, 20% TA in MAG-EA1	2,95E+01	1,62E+05	4,06E+04
20% Lido, 20% TA, 2,5% Bernst. in MAG-EA1	2,41E+01	1,14E+05	1,27E+03
20% Lido, 10% Vit.E in MAG-EA1	2,57E+01	1,52E+05	1,14E+04
20% Lido, 2,5% Bernst. in MAG-EA1	2,29E+01	3,52E+05	7,42E+04
20% Lido, 5% Bernst. in MAG-EA1	2,78E+01	2,29E+05	5,50E+03
5% Bernst. in MAG-EA1	2,78E+01	2,29E+05	5,50E+03
10% Vit.E in MAG-EA1	1,77E+01	6,18E+05	8,73E+04
20% TA in MAG-EA1	2,95E+01	1,62E+05	4,06E+04
AcMAG-BuA pur	5,35E+01	5,09E+04	8,94E+03
10% Lido in AcMAG-BuA	7,59E+01	1,04E+04	3,68E+02
20% Lido in AcMAG-BuA	2,95E+02	4,80E+02	4,95E+01
20% Lido, 2,5% Ascorbins. in AcMAG-BuA	1,97E+02	1,08E+03	1,89E+01
20% Lido, 2,5% Zitronens. in AcMAG-BuA	1,64E+02	1,75E+03	3,12E+01
20% Lido, 2,5% Urea in AcMAG-BuA	2,48E+02	7,38E+02	1,72E+02
20% Lido, 2,5% Bernst. in AcMAG-BuA	1,47E+02	1,10E+03	1,01E+02
20% Lido, 5% Bernst. in AcMAG-BuA	9,35E+01	2,84E+03	8,26E+02
20% Lido, 2,5% Bernst., 10% TA in AcMAG-BuA	1,10E+02	1,87E+03	6,08E+01
20% Lido, 10% TA in AcMAG-BuA	2,45E+02	9,20E+02	2,13E+02
20% Lido, 10% Vit.E in AcMAG-BuA	1,52E+03	4,20E+01	2,62E+00
MAL-BuA pur	6,35E+00	4,53E+04	5,06E+03
MAL-BuA pur	7,25E+00	4,93E+04	4,16E+03
10% Lido in MAL-BuA	1,94E+01	1,75E+04	2,63E+03
20% Lido in MAL-BuA	5,81E+01	3,06E+03	6,36E+01
20% Lido, 2,5% Bernst. in MAL-BuA	1,28E+02	1,55E+03	2,12E+01
20% Lido, 5% Bernst. in MAL-BuA	2,11E+02	7,82E+02	2,45E+02
20% Lido, 10% TA in MAL-BuA	4,24E+01	8,57E+03	3,06E+02
20% Lido, 10% Vit.E in MAL-BuA	6,17E+01	2,01E+03	1,94E+02
20% Lido, 2,5% Bernst., 10% PG in MAL-BuA	6,65E+02	1,12E+02	1,13E+01
20% Lido, 2,5% Bernst., 10% TBAC in MAL-BuA	2,50E+02	4,77E+02	3,45E+01

Zubereitung	$G^1 (\omega = 100 \text{ rad/s}) / G^1 (\omega = 0,1 \text{ rad/s})$	$G^1 (\omega = 0,1 \text{ rad/s}) [\text{Pa}]$	Stabw $G^1 [\text{Pa}]$
10% Vit.E in MAL-BuA	7,07E+00	6,98E+04	1,54E+04
MAG-BuA2 pur	2,94E+00	9,48E+05	3,12E+05
10% Diclo, 20% TEG in MAG-BuA2	6,06E+01	2,52E+03	4,53E+02
10% Diclo, 10% Glycerol in MAG-BuA2	2,38E+01	2,86E+04	3,45E+03
10% Diclo, 10% PEG in MAG-BuA2	4,57E+01	3,25E+04	4,71E+03
10% Diclo, 10% PG in MAG-BuA2	4,06E+01	2,57E+04	5,08E+03
10% Diclo, 10% TEG in MAG-BuA2	4,32E+01	2,50E+04	6,68E+03
10% Diclo, 20% PEG in MAG-BuA2	4,70E+01	4,83E+03	4,83E+02
10% Diclo in MAG-BuA2	7,89E+00	3,40E+05	1,26E+05
10 Diclo, 2,5B in AK4 in MAG-BuA2	1,10E+01	2,23E+05	6,42E+04
MAG-EA2 pur	1,94E+01	1,64E+05	1,76E+05
10% Diclo in MAG-EA2	2,25E+00	7,91E+05	7,91E+05
10% Diclo, 10% Glycerol in MAG-EA2	2,28E+01	1,80E+04	1,41E+02
10% Diclo, 10% PG in MAG-EA2	2,25E+01	1,48E+04	5,51E+02
10% Diclo, 10% TEG in MAG-EA2	2,31E+01	1,05E+04	1,18E+03
AcMAG-BuA	5,35E+01	5,09E+04	8,94E+03
10% Diclo in AcMAG-BuA	2,76E+01	9,24E+04	1,24E+04
10% Diclo, 2,5% Bernst. in AcMAG-BuA	4,82E+01	2,59E+04	1,15E+04
10% Diclo, 2,5% Bernst., 10% TEG in AcMAG-BuA	7,41E+01	6,59E+03	6,87E+02
10% Diclo, 10% TEG in AcMAG-BuA	7,17E+01	1,02E+04	1,09E+03
10% Diclo, 10% TEC in AcMAG-BuA	1,15E+02	4,94E+03	1,04E+03
10% Vit.E in AcMAG-BuA	8,43E+01	1,29E+04	1,04E+03
2,5% Bernst. in AcMAG-BuA	3,38E+01	6,84E+04	1,25E+04
10% TEC in AcMAG-BuA	1,16E+02	1,95E+03	1,98E+02
10% TA in AcMAG-BuA	6,32E+01	3,18E+04	2,67E+03
10% TEG in AcMAG-BuA	7,38E+01	7,75E+03	8,59E+02
MAL-BuA pur	6,35E+00	4,53E+04	5,06E+03
MAL-BuA pur	7,25E+00	4,93E+04	4,16E+03
10% Diclo in MAL-BuA	7,07E+00	6,98E+04	1,54E+04
10% Diclo, 10% IPM in MAL-BuA	1,18E+01	3,05E+04	4,06E+03
10% Diclo, 10% TEC in MAL-BuA	3,25E+01	1,11E+04	4,44E+02
10% Diclo, 20% TEC in MAL-BuA	1,05E+02	2,05E+03	3,33E+02
10% Diclo, 10% TEG in MAL-BuA	2,43E+02	3,87E+02	3,11E+01
10% Diclo, 10% PG in MAL-BuA	7,84E+00	6,89E+04	1,86E+04
10% Diclo, 2,5% Bernst. in MAL-BuA	7,56E+00	4,65E+04	3,01E+03
10% Diclo, 2,5% Bernst. 10% PG in MAL-BuA	9,11E+00	4,75E+04	1,09E+04
10% TEC in MAL-BuA	2,10E+01	1,19E+04	2,61E+03

Anlage 2: Komplexe Viskosität der Rezepturen bei 100 und 0,1 rad/s

Rezeptur	Komplexe Viskosität bei 100 rad/s [Pas]	Stabw [Pas]	Komplexe Viskosität bei 0,1 rad/s [Pas]	Stabw [Pas]
MAG-BuA1 pur	23950	4285	4520000	2360000
10% Lido in MAG-BuA1	28640	3647	3380000	1080000
20% Lido in MAG-BuA1	13987	1119	629167	80741
20% Lido, 10% TBAC in MAG-BuA1	10184	3522	515167	181720
20% Lido, 10% PG in MAG-BuA1	4364	978	120667	20895
20% Lido, 10% Glycerol in MAG-BuA1	5327	1495	113000	6364
20% Lido, 10% Vit.E in MAG-BuA1	4719	3421	63425	61624
20% Lido, 10% Vit.E, 2,5% Bernst. in MAG-BuA1	13920	1671	400333	60929
20% Lido, 20% Vit.E, 2,5% Bernst. in MAG-BuA1	7363	860	196833	30726
20% Lido, 10% Vit.E, 10% TA in MAG-BuA1	15047	3032	915000	303363
10% TEG in MAG-BuA1	9093	1589	268167	44984
10% Glycerol in MAG-BuA1	5327	1495	113000	6364
10% PG in MAG-BuA1	4364	978	120667	20895
20% Vit.E in MAG-BuA1	21227	2563	2680000	825000
MAG-EA1 pur	12500	1287	694167	108234
10% Lido in MAG-EA1	6977	1419	377667	72568
20% Lido in MAG-EA1	3458	141	160750	354
20% Lido, 10% PG in MAG-EA1	1381	194	36667	6117
20% Lido, 10% TA in MAG-EA1	2461	121	107000	3041
20% Lido, 20% TA in MAG-EA1	2189	556	99678	14448
20% Lido, 20% TA, 2,5% Bernst. in MAG-EA1	1524	14	78100	9546
20% Lido, 10% Vit.E in MAG-EA1	2078	167	95367	5500
20% Lido, 2,5% Bernst. in MAG-EA1	4898	857	227750	30052
20% Lido, 5% Bernst. in MAG-EA1	3269	70	138500	7053
5% Bernst. in MAG-EA1	3269	70	138500	7053
10% Vit.E in MAG-EA1	7741	978	432000	59657
20% TA in MAG-EA1	2189	556	99678	14448
AcMAG-BuA pur	27097	2760	873407	165087
10% Lido in AcMAG-BuA	11050	778	210250	5303
20% Lido in AcMAG-BuA	2390	96	26925	955
20% Lido, 2,5% Ascorbins. in AcMAG-BuA	3567	53	45000	400
20% Lido, 2,5% Zitronens. in AcMAG-BuA	4827	290	62867	2757
20% Lido, 2,5% Urea in AcMAG-BuA	3034	294	35917	6729
20% Lido, 2,5% Bernst. in AcMAG-BuA	2904	106	38467	1786

Rezeptur	Komplexe Viskosität bei 100 rad/s [Pas]	Stabw [Pas]	Komplexe Viskosität bei 0,1 rad/s [Pas]	Stabw [Pas]
20% Lido, 5% Bernst. in AcMAG-BuA	4954	536	70450	16682
20% Lido, 2,5% Bernst., 10% TA in AcMAG-BuA	3718	68	55100	11033
20% Lido, 10% TA in AcMAG-BuA	3457	590	43350	8366
20% Lido, 10% Vit.E in AcMAG-BuA	1099	40	6868	414
MAL-BuA pur	2863	658	523250	69650
MAL-BuA pur	3599	434	595667	41930
10% Lido in MAL-BuA	3611	462	255500	35553
20% Lido in MAL-BuA	2130	97	73350	1273
20% Lido, 2,5% Bernst. in MAL-BuA	2518	252	46775	1025
20% Lido, 5% Bernst. in MAL-BuA	2358	6	26450	3394
20% Lido, 10% TA in MAL-BuA	4111	414	175833	7911
20% Lido, 10% Vit.E in MAL-BuA	1468	26	49433	3234
20% Lido, 2,5% Bernst., 10% PG in MAL-BuA	1132	71	10178	611
20% Lido, 2,5% Bernst., 10% TBAC in MAL-BuA	1611	137	22133	1266
10% Vit.E in MAL-BuA	2604	757	432833	103737
MAG-BuA2 pur	26854	916	11300000	3470000
10% Diclo, 20% TEG in MAG-BuA2	2493	240	57117	8413
10% Diclo, 10% Glycerol in MAG-BuA2	8252	2798	387333	70015
10% Diclo, 10% PEG in MAG-BuA2	16533	1817	485833	66012
10% Diclo, 10% PG in MAG-BuA2	12400	1464	388333	76291
10% Diclo, 10% TEG in MAG-BuA2	12767	4683	373167	112616
10% Diclo, 20% PEG in MAG-BuA2	3899	650	88700	10003
10%Diclo in MAG-BuA2	26046	2922	4840000	2110000
10Diclo, 2,5B in AK4 in MAG-BuA2	24132	3886	2990000	814979
MAG-EA2 pur	13318	2679	805695	279880
10% Diclo in MAG-EA2	18627	3601	520910	676784
10% Diclo, 10% Glycerol in MAG-EA2	5323	68	243000	2828
10% Diclo, 10% PG in MAG-EA2	4769	209	210333	5965
10% Diclo, 10% TEG in MAG-EA2	3565	598	160333	19858
AcMAG-BuA	27097	2760	873407	165087
10% Diclo in AcMAG-BuA	24913	1543	1600000	291733
10% Diclo, 2,5% Bernst. in AcMAG-BuA	15087	2723	413333	180292
10% Diclo, 2,5% Bernst.,10%TEG in AcMAG-BuA	8096	520	136500	6500
10% Diclo, 10% TEG in AcMAG-BuA	10511	1057	174833	21309
10% Diclo, 10% TEC in AcMAG-BuA	7858	240	144500	19487
10% Vit.E in AcMAG-BuA	14053	1260	246833	16297

Rezeptur	Komplexe Viskosität bei 100 rad/s [Pas]	Stabw [Pas]	Komplexe Viskosität bei 0,1 rad/s [Pas]	Stabw [Pas]
2,5% Bernst. in AcMAG-BuA	23247	1357	1090000	230613
10% TEC in AcMAG-BuA	3873	336	60973	6525
10% TA in AcMAG-BuA	21283	626	559462	96124
10% TEG in AcMAG-BuA	8983	745	158052	13560
MAL-BuA pur	2863	658	523250	69650
MAL-BuA pur	3599	434	595667	41930
10% Diclo in MAL-BuA	5137	931	957667	207001
10% Diclo, 10% IPM in MAL-BuA	3572	487	465500	61203
10% Diclo, 10% TEC in MAL-BuA	3775	183	196167	11251
10% Diclo, 20% TEC in MAL-BuA	2561	214	55883	6331
10% Diclo, 10% TEG in MAL-BuA	1345	32	18767	375
10% Diclo, 10% PG in MAL-BuA	5639	1476	959833	277300
10% Diclo, 2,5% Bernst. in MAL-BuA	3575	356	588667	40387
10% Diclo, 2,5% Bernst. 10% PG in MAL-BuA	4371	988	633167	146110
10% TEC in MAL-BuA	2705	785	191270	45993